现代化学基础丛书 16

有机反应与有机合成

陆国元　编著

科学出版社
www.sciencep.com

“十一五”国家重点图书出版规划项目

现代化学基础丛书 *16*

有机反应与有机合成

陆国元　编著

科 学 出 版 社

北　京

内　容　简　介

本书按由浅入深、循序渐进的原则编写，内容丰富，注重介绍有机反应与有机合成的基本方法，并反映当代有机合成的新进展。全书共分 11 章，第 1 章为绪论，第 2 至第 3 章介绍官能团的互相转变，第 4 至第 6 章阐述碳碳键的形成，第 7 章为重排反应，第 8 章为官能团的保护和潜在官能团，第 9 章为不对称合成，第 10 章为有机合成设计，第 11 章为复杂分子合成实例。本书在节后附有思考题，各章后附有一定数量的习题，书末附有问题和习题参考答案或提示以及解答这些问题和习题所推荐的参考文献。

本书适合各类高等院校化学一级学科包括有机化学、高分子材料、应用化学、化学制药、配位化学以及精细化工、材料化学、林产化学、农用化学等专业的高年级本科生和硕士研究生作为有机合成方面课程的教材，也可供从事有机合成及相关工作的人员自学参考。

图书在版编目(CIP)数据

有机反应与有机合成/陆国元编著.—北京：科学出版社，2009
ISBN 978-7-03-024597-7

Ⅰ.有…　Ⅱ.陆…　Ⅲ.①有机化合物-化学反应②有机合成　Ⅳ.O621.25 O621.3

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2009)第 076793 号

责任编辑：周巧龙　张秀兰/责任校对：陈玉凤
责任印制：钱玉芬/封面设计：王　浩

科学出版社出版
北京东黄城根北街 16 号
邮政编码：100717
http://www.sciencep.com

印刷

科学出版社发行　各地新华书店经销

*

2009 年 6 月第　一　版　　开本：B5(720×1000)
2009 年 6 月第一次印刷　　印张：37 1/2
印数：1—2 000　　字数：738 000

定价：68.00 元

(如有印装质量问题，我社负责调换〈科印〉)

《现代化学基础丛书》序

如果把牛顿发表“自然哲学的数学原理”的 1687 年作为近代科学的诞生日，仅 300 多年中，知识以正反馈效应快速增长；知识产生更多的知识，力量导致更大的力量。特别是 20 世纪的科学技术对自然界的改造特别强劲，发展的速度空前迅速。

在科学技术的各个领域中，化学与人类的日常生活关系最为密切，对人类社会的发展产生的影响也特别巨大。从合成 DDT 开始的化学农药和从合成氨开始的化学肥料，把农业生产推到了前所未有的高度，以致人们把 20 世纪称为“化学农业时代”。不断发明出的种类繁多的化学材料极大地改善了人类的生活，使材料科学成为了 20 世纪的一个主流科技领域. 化学家们对在分子层次上的物质结构和“态-态化学”、单分子化学等基元化学过程的认识也随着可利用的技术工具的迅速增多而快速深入。

也应看到，化学虽然创造了大量人类需要的新物质，但是在许多场合中却未有效地利用资源，而且产生了大量排放物造成严重的环境污染。以至于目前有不少人把化学化工与环境污染联系在一起。

在 21 世纪开始之时，化学正在两个方向上迅速发展。一是在 20 世纪迅速发展在惯性驱动下继续沿各个有强大生命力的方向发展；二是全方位的“绿色化”，即使整个化学从“粗放型”向“集约型”转变，既满足人们的需求，又维持生态平衡和保护环境。

为了在一定程度上帮助读者熟悉现代化学一些重要领域的现状，科学出版社组织编辑出版了这套《现代化学基础丛书》。丛书以无机化学、分析化学、物理化学、有机化学和高分子化学五个二级学科为主，介绍这些学科领域目前发展的重点和热点，并兼顾学科覆盖的全面性。丛书计划为有关的科技人员、教育工作者和高等院校研究生、高年级学生提供一套较高水平的读物，希望能为化学在新世纪的发展起积极的推动作用。

朱清时

前　言

有机合成是一门极具创造性的科学，是化学家改造世界、创造物质世界的重要手段。有机合成不仅是有机化学专业学生的重点基础课程，而且也是应用化学、药物合成、精细化工、化学生物学、高分子化学、配位化学等专业学生的重要课程。随着化学和材料科学、生命科学的交叉融合，有机合成作为设计合成功能性物质的重要手段显得越来越重要。由于有机合成在药物、农药及农用化学品、染料及纺织化学品、日用化学品、光电材料、新能源等领域应用极为广泛，有机合成人才的社会需求面广量大，因此化学各专业和材料科学、生命科学等相关专业的学生，尤其是硕士研究生掌握一定的有机合成知识和方法就十分必要。有机合成的基础是有机反应，有机合成是通过设计和实施一系列有机反应实现由易得的原料制备期望的化合物的过程。有机合成的不断发展和进步是与新的有机反应和试剂的不断发现和研究紧密结合在一起的。为此作者编写了《有机反应与有机合成》讲义，并在化学一级学科及材料化学、生命科学、林产化学等相关专业硕士研究生的有机合成公共基础课教学中使用，历经数年的教学实践，并广泛听取意见，吸取国内外新知识，补充新资料，不断修改编写成本书。

本书强调基础有机反应和合成的基本方法，同时注重反映当代有机合成新成就，按由浅入深、循序渐进的原则编写，注意与基础有机化学教学内容的衔接和各学科教学的需求。在本书的反应示例和合成实例中，结构简单和结构较复杂的化合物并用，以便供具有不同程度、不同需求的学生学习阅读。

本书在大多数节后附有一些思考题，各章后附有一定数量的习题，书末附有问题和习题参考答案或提示以及解答这些问题和习题的推荐参考文献。

编者衷心感谢南京大学重点课程建设项目的资助和有关老师提供的建议、帮助和支持；衷心感谢南京大学化学化工学院、材料科学与工程系、生命科学学院

及中国林业科学研究院林产化学工业研究所参与有机反应与有机合成教学的研究生提供的建议、帮助和支持，特别感谢他们为本书绘制化合物结构式和反应式所付出的努力。

由于编者水平有限，书中难免有不妥和错误之处，恳请读者批评指正。

编　者

2009 年 4 月于南京

目　　录

第 1 章　绪　　论

有机合成是通过形成碳碳键和官能团变换从小分子化合物制备较复杂的有机化合物的过程。自 1828 年德国化学家维勒（Wöhler）成功合成尿素以来，合成化学家已经合成了超过 2000 多万种有机化合物，在自然物质世界外建造了一个丰富多彩的人工合成物质世界。有机合成创造了成千上万的用做药品、农用化学品、染料、香料、助剂以及各种光电功能材料的有机化合物。有机合成的创造性不断满足了人类追求美好生活的需求，促进了人类文明的不断进步。

1.1　有机合成的历史

有机合成已发展了近 180 年。有机合成发展的初期主要是以煤焦油为原料的染料和药物的合成。例如，英国化学家帕金（Perkin）合成了第一个人工染料苯胺紫（1856 年），德国化学家格雷贝（Graebe）合成了茜红（1869 年），拜尔（Baeyer）合成了靛蓝（1878 年），德国化学家霍夫曼（Hofmann）合成了第一个合成药物乙酰水杨酸（阿司匹林）（1889 年），1890 年费歇尔（E. Fisher）合成糖类并确定了糖的相对构型（1902 年诺贝尔化学奖）。

20 世纪 20 年代，石油化学工业兴起，石油裂解产生的烯烃和重整得到的芳烃以及由此衍生的各种基本有机原料，促使有机合成进入蓬勃发展的时期。合成化学家十分重视生物活性物质的合成，合成了许多结构相当复杂的天然产物。例如，文道斯（Windaus）合成了维生素 D（1928 年诺贝尔化学奖），费歇尔（H. Fisher）合成了血红素（1930 年诺贝尔化学奖），霍沃思（Haworth）合成了维生素 A 和维生素 C，并确定了碳水化合物的环状结构（1937 年诺贝尔化学奖）。维格诺得（Vignaud）合成了多肽催产激素（oxytocin）（1955 年诺贝尔化学奖）。尤其是 20 世纪中叶，美国化学家、有机合成大师伍德沃德（Woodward）完成了复杂分子生物碱马钱子碱（1954 年）、麦角新碱（1956 年）、利血平（1956 年）、甾族化合物羊毛甾醇（1957 年）、四环素（1962 年）、青霉素（1965 年）、黄体酮（1971 年）和维生素 B_{12}（1973 年）等的全合成。特别是维生素 B_{12}（图 1.1），含有 9 个手性碳原子，是一项高难度的有机合成，Woodward 组织了一百多位合成工作者花费 15 年的时间完成了其全合成[1]。在这一合成工作中，他和霍夫曼（Hoffmann）共同提出了分子轨道对称守恒原理，这标志着有机合成从艺术走向理性。随后科里（Corey，1990 年诺贝尔化学奖得主）在完成复杂分子银杏内酯、白三烯、前列腺素

等的合成过程中，提出了反向合成分析的基本原理[2]，为有机合成的逻辑设计奠定了理论基础，使有机合成从艺术转变为科学。

图1.1 维生素B_{12}的结构

20 世纪 90 年代以来，有机合成又进入一个崭新的时代。其代表性的成果当属海葵毒素(palytoxin)和赤潮毒素(brevetoxin B)的全合成。海葵毒素分子内有 64 个手性中心，7 个骨架内双键（图 1.2），其合成的难度可想而知。Kishi 等[3]

图1.2 海葵毒素 (palytoxin)的结构

于 1994 年完成了海葵毒素的全合成。海洋天然产物赤潮毒素分子中有 11 个稠合环和 22 个手性中心（图 1.3），其结构之复杂不言而喻，Nakata 等[4]从三乙酰基葡萄糖烯出发，经 90 步反应完成了其全合成，每步平均产率为 93%。Palytoxin 和 brevetoxin B 等极为复杂分子的合成，标志着有机合成进入了以不对称合成为基础的新时期。

图1.3　赤潮毒素(brevetoxin B)的结构

除了复杂的天然产物外，合成化学家也合成了许多结构独特的分子，例如，十字烯、窗烷、IUPAC 会标烷、梯形烷（图 1.4）[5]以及近年 Scott 等人工合成的 C_{60}[6]，充分显示出有机合成达到了前所未有的艺术和科学的统一。

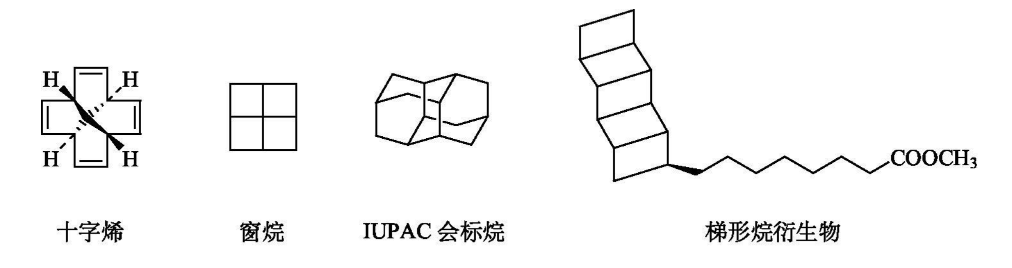


图 1.4　一些艺术分子的结构

1.2　有机合成反应的发展

有机反应是有机合成的基础，是实现官能团互相转化和形成碳碳键的根本手段。有机化学家已发现并应用数目众多的反应，其中人名反应 500 多种。这些反应大多都是在有机化合物的反应性研究和一定结构的化合物的合成过程中发现的。反过来，新反应、新试剂的发现和应用又促进了有机合成的发展。例如，熟知的格利雅(Grignard）试剂和格利雅反应(1912 年诺贝尔化学奖）一直是形成碳碳键的最基本的方法，狄尔斯-阿德尔(Diels-Alder）反应(1950 年诺贝尔化学奖）广泛应用于六元碳环的合成。布朗(Brown）发现的有机硼试剂和反应(1979 年诺贝尔化学奖)，维悌希(Wittig）发现的维悌希试剂和维悌希反应(1979 年诺贝

尔化学奖),为元素有机化合物在有机合成中的官能团转化和碳碳键的形成提供了多种手段。梅里菲尔德(Merrifield)发明的负载固相多肽合成法为多肽、核酸等大分子的自动化合成及随后发展的组合化学提供了基础方法(1984年诺贝尔化学奖)。过渡金属配合物催化的反应,如 Heck 反应、Stille 反应和 Suzuki 反应的发现,提供了芳环和烯键间偶合的有效方法,目前已成为形成碳碳键的常用手段。近年发展起来的烯烃复分解反应(olefin metathesis)用钌等金属的卡宾配合物作催化剂,实现了两个烯键间的高效偶合,目前已广泛用于复杂分子的合成中[7]。例如,天然产物(+)-asteriscanolide 合成中关键的关环一步就是采用了烯烃复分解反应。由于法国化学家肖万(Chauvin)、美国化学家格拉布(Grubbs)和施罗克(Schrock)对烯烃和炔烃的复分解反应的贡献,他们共享了2005年诺贝尔化学奖。其反应式如下:

Grubbs 催化剂, $-CH_2=CH_2$ (93%)

Grubbs催化剂

串联反应(tandem reaction, cascade reaction)或多米诺反应(domino reaction)[8]是将多个反应串联实现的"一瓶"反应,它从比较简单、价廉的反应物出发,不分离中间体而直接得到结构较复杂的化合物。显然这样的方法能实现原子经济性和环境友好的合成。早年的例子是罗宾森(Robinson,1947年获诺贝尔化学奖)合成托品酮的反应。近20年来发展了多样的串联反应,如 Michael 加成-Aldol 缩合、Knoevenagel 缩合-Diels-Alder 反应、Wittig 反应-烯烃复分解反应等。例如,Deslongchamps 等[9]利用加热消去、烯醇化、半缩酮化及跨环 Diels-Alder 反应等四个反应的串联反应,"一瓶"合成了多个环的(+)-chatancin。反应式如下:

(+)-chatancin

由于现代合成药物和功能材料研究的需求,组合化学应运而生。Schreiber[10]于2000年提出了用多样性导向合成法(diversity-oriented synthesis)建立化合物库。多样性导向合成能利用简单的、相似的原料,用较少的步骤合成

出一批结构较复杂但彼此有较大差异的化合物。值得一提的是，夏普莱斯(Sharpless)等[11]于2000年提出“点击化学(click chemistry)”的合成方法，由一些简单而又高效的碳杂原子反应以快速合成一类新化合物。“点击化学”的反应易于操作，无需严格的反应条件，适合用于多样性导向合成的化合物库合成[12]。

高选择性反应是有机合成的高效性、经济性、环境友好性的根本问题，选择性包括化学选择性、区域选择性和立体选择性。由于手性药物合成的需求，20世纪80年代以来立体选择性已引起广泛的重视，尤其是不对称合成(包括对映选择性和非对映选择性)已成为有机合成的前沿热点。除了传统的手性源途径和手性辅基导向的不对称合成外，不对称催化合成迅速发展。Sharpless发现不对称环氧化、不对称双羟基化等反应，诺尔斯(Knowles)和野依良治(Noyori)发现了手性配体的过渡金属配合物催化的不对称氢化并实现了工业化[13]，例如，治疗帕金森氏综合征的药物L-多巴的合成[14]。他们共享了2001年诺贝尔化学奖。不对称合成方法应用于复杂分子的合成使有机合成发展到一个新高度。L-多巴的合成反应式如下：

H_3CO, H_3COCO, COOH, $NHCOCH_3$ + H_2 —(1) [(Rh((*R*, *R*)-DIPAMP)COD]BF_4；(2) $H_3O^{\oplus}$, 产率100%→ HO, HO, COOH, H, $NHCOCH_3$

L-多巴，*ee* ≥95%

OCH_3, P, P, H_3CO

(*R*, *R*)-DIPAMP

COD

1.3 有机合成发展的机遇和挑战

生命科学日新月异的发展，为有机合成带来了新的机遇和挑战。在分子水平上认识生命过程、调节生命过程中的信号传递、研发新的高效的合成药物、战胜威胁人类的严重疾病已成为当前有机合成的重要任务。同时，材料科学的蓬勃发展和对有机光电功能材料需求的快速增长，要求合成化学家以创新的思维研发合成各种新的光、电、磁功能分子材料。因此，有机合成和材料科学、生命科学相融合是有机合成的发展趋势和方向。

社会的可持续发展及其所涉及的生态、资源、环境保护等方面的问题已成为

国际社会关注的焦点，这对合成化学提出了新的要求。环境友好的绿色合成过程已成为有机合成方法的基本要求，有机合成不仅仅是合成什么，而是如何合成。因此，要求有机合成反应要具有原子经济性[15]、高选择性、高效性，合成过程零排放或少排放，合成所用试剂无毒、无公害化。尽管高效高选择性反应和试剂不断涌现，不对称催化、水相合成、固相合成、离子液体和超临界介质等方法有所发展，但要实现完全的环境友好合成仍然是今后对有机合成颇具挑战性的课题和长期的艰巨任务。

有机合成是富有创造性的科学，为人类创造了巨大的物质财富，推动和促进了生命科学、材料科学及其他科学的发展。现代有机合成已能合成像海葵毒素那样复杂的分子，但是科学的发展没有尽头，有机合成工作者任重道远。我们可以相信有机合成必将为人类创造更多的新物质新材料，为人类生活更加美好的未来做出重要贡献。

参　考　文　献

[1] Eschenmoser A, Wintner C E. Natural product synthesis and vitamin B_{12}. Science, 1977, 196: 1410～1420.

[2] (a) Corey E J, Wipke W T. Computer-assisted design of complex organic syntheses. Science, 1969, 166: 178～192. (b) Corey E J, Cheng X M. The Logic of Chemical Synthesis. New York: John Wiley and Sons Inc., 1989.

[3] Suh E M, Kishi Y. Synthesis of palytoxin from palytoxin carboxylic acid. J Am Chem Soc, 1994, 116: 11205～11206.

[4] Matsuo G, Kawamura K, Hori N et al. Total synthesis of brevetoxin-B. J Am Chem Soc, 2004, 126: 14374～14376.

[5] Mascitti V, Corey E J. Total synthesis of (±)-pentacycloanammoxic acid. J Am Chem Soc, 2004, 126: 15664～15665.

[6] (a) Scott L T, Boorum M M, Memahon B J. A rational chemical synthesis of C_{60}. Science, 2002, 295: 1500～1593. (b) Scott L T. Methods for the chemical synthesis of fullerenes. Angew Chem Int Ed Engl, 2004, 43: 4994～5007.

[7] Grubbs R H. Handbook of Metathesis. Weinheim: Wiley-VCH Verlag GmbH & C., 2003.

[8] (a) Tietze L F. Domino reactions in organic synthesis. Chem Rev, 1996, 96: 115～163. (b) Nicolaou K C, Montagnon T, Snyder S A. Tandem reactions, cascade sequences, and biomimetic strategies in total synthesis. Chem Commun, 2003, 551～564.

[9] Soucy P, L'Heureux A, Toro A et al. Pyranophane transannular Diels-Alder approach to (+) -chatancin: A biomimetic asymmetric total synthesis. J Org Chem, 2003, 68: 9983～9987.

[10] (a) Schreiber S L. Target-oriented and diversity-oriented organic synthesis in drug discovery. Science, 2000, 287: 1964～1969. (b) Burke M D, Schreiber S L. A planning strategy for diversity-oriented synthesis. Angew Chem Int Ed Engl, 2004, 43: 46～58.

[11] Kolb H C, Finn M G, Sharpless K B. Click chemistry: diverse chemical function from a few good reactions. Angew Chem Int Ed, 2001, 40: 2004～2021.

[12] Kolb H C, Scharpless K B. The growing impact of click chemistry on drug discovery. Drug Discovery Today, 2003, 8: 1128～1137.

[13] (a) Knowles W S. Asymmetric hydrogenations (Nobel Lecture). Angew Chem Int Ed, 2002, 41: 1998～2007. (b) Noyori R. Asymmetric catalysis: science and opportunities (Nobel Lecture). Angew Chem Int Ed, 2002, 41: 2008～2022. (c) Sharpless K B. Searching for new reactivity (Nobel Lecture). Angew Chem Int Ed, 2002, 41: 2024～2032.

[14] Knowles W S. Asymmetric hydrogenation. Acc Chem Res, 1983, 16: 106～112.

[15] Trost B M. Atom economy—a challenge for organic synthesis: homogeneous catalysis leads the way. Angew Chem Int Ed Engl, 1995, 34: 259～281.

第 2 章　官能团的互相转变——取代、加成和消去反应

有机化合物是由碳架和附在碳架上的官能团组成的。官能团的互相转变是有机合成的重要内容。官能团互相转变的方法有取代反应、加成反应、消去反应、氧化还原反应等。本章讨论除氧化还原反应(第 3 章)外官能团的互相转变。

2.1　饱和碳原子上的亲核取代

2.1.1　烃化试剂的形成

饱和碳原子上的亲核取代反应是有机合成中官能团互相转换的一类重要反应。在这类反应中，底物的饱和碳上必须有良好的离去基团。卤素负离子和磺酸根阴离子是最重要的良好离去离团，因此卤代烃和磺酸酯是构建碳碳键时常用的烃化剂。

卤代烃常从醇制备。将伯醇用浓盐酸与氯化锌处理可制备氯代烃，用浓氢溴酸可制备溴代烃，反应按 S_N2 机理进行。叔醇按 S_N1 机理进行，但只有当形成的碳正离子不易发生重排或消去反应时才有实用价值。此外，将醇转变成卤代烃的卤化剂还有亚硫酰氯(氯化亚砜)、三氯化磷和三溴化磷等。

显然，上述常规的方法不适用于对酸敏感的醇。将醇在温和条件下转变为卤代烃的方法是将醇先转变成烷氧基膦鎓盐(alkoxyphosphonium)中间体。例如，三苯基膦与溴按 1∶1 的比例混合形成溴代三苯基鏻盐，然后与醇反应生成烷氧基膦鎓盐，接着卤素负离子作为亲核试剂取代氧化三苯基膦生成溴化物。反应机理如下：

$$Ph_3P + Br_2 \longrightarrow Ph_3\overset{\oplus}{P}-Br \xrightarrow{ROH} [Ph_3\overset{\oplus}{P}-OR \longleftrightarrow Ph_3P{=}\overset{\oplus}{O}-R] \xrightarrow{Br^{\ominus}}$$

卤代三苯基鏻盐　　　　烷氧基膦鎓盐

$$R-Br + Ph_3P{=}O$$

氧化三苯基膦

由于在烷氧基膦鎓盐形成时烷氧键并不断裂，溴离子从手性醇背面进攻导致构型翻转。例如：

$$\text{胆固醇(3β-OH)} \xrightarrow{Ph_3P\,/\,Br_2} \text{3α-Br} + Ph_3P{=}O$$

三苯基膦与四氯化碳、四溴化碳或六氯丙酮作用也生成卤代三苯基鏻盐，后者与醇反应也形成烷氧基三苯基膦镒盐，因此也可以制备相应的卤化物：

$$Ph_3P + CCl_4 \longrightarrow Ph_3\overset{\oplus}{P}{-}Cl + \overset{\ominus}{C}Cl_3$$

$$Ph_3P + CBr_4 \longrightarrow Ph_3\overset{\oplus}{P}{-}Br + \overset{\ominus}{C}Br_3$$

$$Ph_3P + CCl_3COCCl_3 \longrightarrow Ph_3\overset{\oplus}{P}{-}Cl + \overset{\ominus}{C}Cl_2COCCl_3$$

$$Ph_3\overset{\oplus}{P}{-}Cl + ROH \longrightarrow [\,Ph_3\overset{\oplus}{P}{-}OR \longleftrightarrow Ph_3P{=}\overset{\oplus}{O}{-}R\,] + HCl$$

$$Ph_3\overset{\oplus}{P}{-}Br + ROH \longrightarrow [\,Ph_3\overset{\oplus}{P}{-}OR \longleftrightarrow Ph_3P{=}\overset{\oplus}{O}{-}R\,] + HBr$$

$$Ph_3\overset{\oplus}{P}{-}OR + Cl^{\ominus} \longrightarrow R{-}Cl + Ph_3P{=}O$$

$$Ph_3\overset{\oplus}{P}{-}OR + Br^{\ominus} \longrightarrow R{-}Br + Ph_3P{=}O$$

例如：

$$H_3C{-}CH{=}CH{-}CH_2OH \xrightarrow[\text{(99\%)}]{Ph_3P,\ Cl_3CCOCCl_3} H_3C{-}CH{=}CH{-}CH_2Cl + Ph_3P{=}O$$

$$\text{香叶醇}\ (CH_2OH) \xrightarrow[\text{(54\%)}]{Ph_3P,\ CCl_4} \text{香叶基氯}\ (CH_2Cl) + Ph_3P{=}O$$

$$\text{双环胍盐}\ (CH_2OH,\ Cl^{\ominus}) \xrightarrow[\text{(85\%)}]{Ph_3P,\ CBr_4} \text{双环胍盐}\ (CH_2Br,\ Cl^{\ominus}) + Ph_3P{=}O$$

以上的卤代反应是 S_N2 机理，反应产物发生构型翻转。反应具有化学选择性，除了酸性氢外，其他的官能团不受影响，同时也没有重排副反应发生。

磺酸酯是另一类重要的烃化剂，其制备方法是由磺酰氯和醇在吡啶或三乙胺

存在下反应。常用的磺酸酯有对甲苯磺酸酯(tosylate，Ts)、甲磺酸酯(mesylate，Ms)和三氟甲磺酸酯(triflate，Tf)。三氟甲磺酸酯最活泼，它由三氟甲磺酸酐与醇在吡啶存在下反应得到。反应式如下：

$$ROH + (CF_3SO_2)_2O \xrightarrow[0\ ^\circ C]{Py} ROSO_2CF_3$$

烯丙醇转变为卤代烃往往发生重排，克服这一缺点的方法是将醇先转变成磺酸酯，然后与卤素负离子发生亲核取代反应。例如：

$$(H_3CH_2CH_2C)_2C{=}CHCH_2OH \xrightarrow[(2)LiCl,\ DMF]{(1)\ CH_3SO_2Cl} (H_3CH_2CH_2C)_2C{=}CHCH_2Cl\quad(83\%)$$

氯化三甲基硅烷/溴化锂也能将醇转变为溴化物，并具有良好的区域选择性，反应条件温和，产率高。反应机理如下：

$$R{-}\ddot{O}H \quad Me_3Si{-}Cl \longrightarrow ROSiMe_3 + HCl$$

$$Br^{\ominus} \quad R{-}O{-}SiMe_3 \xrightarrow{H^{\oplus}} R{-}Br + HOSiMe_3$$

例如：

$$C_6H_5{-}HC{=}CH{-}CH_2OH \xrightarrow{Me_3Si\ Cl/LiBr} C_6H_5{-}CH{=}CH{-}CH_2Br\ (92\%)$$

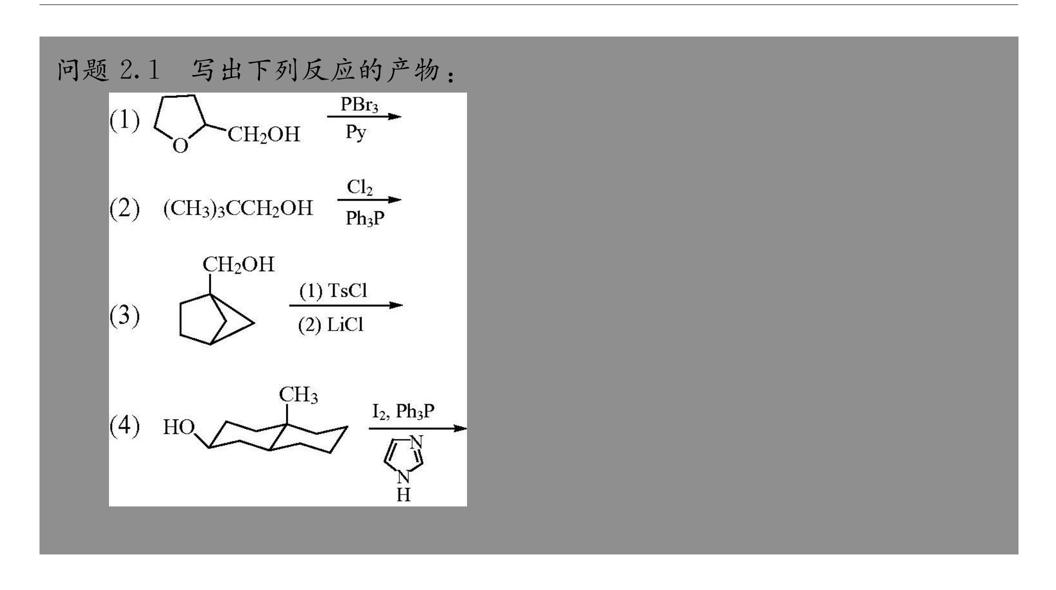
某些杂环化合物如2-氯-3-乙基苯并噁唑鎓盐与醇作用时，氯原子被烷氧基取代，生成2-烷氧基-3-乙基苯并噁唑鎓盐，后者与烷氧基三苯基膦鎓盐一样，烷氧基中的C—O键极性增强，导致卤离子亲核进攻生成卤化物。反应式如下：

$$\text{2-Cl-3-}CH_2CH_3\text{-benzoxazolium}^{\oplus} + ROH \longrightarrow \text{2-OR-3-}CH_2CH_3\text{-benzoxazolium}^{\oplus} \xrightarrow{Cl^{\ominus}} \text{3-}CH_2CH_3\text{-benzoxazol-2-one } (C{=}O) + RCl$$

例如：

$$CH_3(CH_2)_5CH(OH)CH_3 + \text{2-Cl-3-}CH_3\text{-benzoxazolium}^{\oplus} \xrightarrow{(C_4H_9)_4\overset{\oplus}{N}\overset{\ominus}{Cl}} CH_3(CH_2)_5CH(Cl)CH_3\quad(76\%)$$

问题 2.1　写出下列反应的产物：



2.1.2　常见的亲核试剂和亲核取代反应

烃基化试剂(磺酸酯、卤代烃)可以和各种亲核试剂发生亲核取代反应。烃基化试剂中离去基团的活性顺序一般为：碘代烃＞磺酸酯～溴代烃＞氯代烃。烃基部分对反应的活性顺序一般为：苄基、烯丙基＞甲基＞伯烃基＞仲烃基。α-卤代酯、α-卤代酮及 α-卤代腈对亲核试剂有较高的活性，易于发生亲核取代反应。亲核试剂有碳亲核试剂(各种碳负离子、氰离子)、氮亲核试剂(氨、胺、叠氮离子)、氧亲核试剂(氢氧根、烃氧基和羧酸根负离子)、硫亲核试剂(硫氢根、硫醇、硫醚、硫脲、亚砜)和磷亲核试剂(膦、亚磷酸酯)等。

$$Nu^{\ominus} + R-X \longrightarrow Nu-R + X^{\ominus}$$

$$R-X + NaCN \longrightarrow \underset{\text{腈}}{R-CN}$$

$$R-X + NaCH(Y^1)(Y^2) \longrightarrow \underset{\text{亚甲基烃化产物}}{R-CH(Y^1)(Y^2)}$$

$$R-X + NaC\equiv C-R' \longrightarrow \underset{\text{炔烃衍生物}}{R-C\equiv C-R'}$$

$$R-X + NH_3 \longrightarrow \underset{\text{胺}}{R-NH_2}$$

$$R-X + RNH_2 \longrightarrow R_2NH \xrightarrow{RX} R_3N \xrightarrow{RX} R_4\overset{\oplus}{N}\overset{\ominus}{X}$$

$$R-X + NaN_3 \longrightarrow \underset{\text{叠氮化合物}}{R-N_3} \xrightarrow{[H]} R-NH_2$$

$$R-X + \text{(phthalimide)}NK \longrightarrow \text{(phthalimide)}N-R \xrightarrow{NH_2NH_2} R-NH_2 \ \text{(Gabriel合成法)}$$

伯胺

$$R-X + NaOH \longrightarrow R-OH$$
醇

$$R-X + NaOR' \longrightarrow R-OR'$$
醚

$$R-X + NaOOCR' \longrightarrow R'COOR$$
酯

$$R-X + NaSH \longrightarrow R-SH$$
硫醇

$$R-X + H_2NC(=S)NH_2 \longrightarrow RSC(=\overset{\oplus}{N}H_2X^{\ominus})NH_2 \xrightarrow{OH^{\ominus}} R-SH$$
硫醇

$$R-X + Na_2S \longrightarrow R-S-R$$
硫醚

$$R-X + NaSR' \longrightarrow R-S-R'$$
硫醚

$$R-X + R'-S-R' \longrightarrow R\overset{\oplus}{S}R'_2X^{\ominus}$$
锍盐

$$R-X + R'_2S{=}O \longrightarrow R\overset{\oplus}{S}(=O)R'_2X^{\ominus}$$
亚砜锍盐

$$R-X + R'_3P \longrightarrow R\overset{\oplus}{P}R'_3X^{\ominus}$$
鏻盐

$$R-X + (R'O)_3P \longrightarrow R'X + R-P(=O)(OR')-OR' \ \text{(Arbuzov反应)}$$
膦酸酯

上面的亲核取代反应如按 S_N2 机理进行，则得到构型翻转的产物。例如，下面的 Gabriel 合成反应是通过 S_N2 亲核取代反应机理进行的，因而得到与反应物构型相反的手性胺。反应机理如下：

$$\text{PhthN}^{\ominus}K^{\oplus} + \text{Ph-CH(OMs)-(oxazolidinone)} \xrightarrow[S_N2\ (79\%)]{DMF} \text{Ph-CH(NPhth)-(oxazolidinone)} \xrightarrow[EtOH\ (72\%)]{NH_2NH_2 \cdot H_2O} \text{Ph-CH(NH}_2\text{)-(oxazolidinone)}$$

Phth

在亲核取代反应中，溶剂的选择十分重要。由于亲核试剂盐难溶于烃类及醚类溶剂中，因而它们不太适用。醇类溶剂使负离子溶剂化，亲核性降低，反应速率减慢。丙酮、乙腈有较大的极性，有时用做亲核取代反应的溶剂。较好的溶剂是二甲亚砜(DMSO)、*N*,*N*-二甲基甲酰胺(DMF)、六甲基磷酰胺(HMPA)等非质子极性溶剂，它们对盐类有较好的溶解度。同时这些溶剂分子带正电荷的一端被甲基包围，空间障碍使亲核试剂负离子不能接近，而带负电荷的一端却暴露在外面。

$$\overset{\oplus}{M}\cdots\overset{\ominus}{O}-\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2 \quad \overset{\ominus}{B} \qquad \overset{\oplus}{M}\cdots\overset{\delta-}{O}=CH-\overset{\delta+}{N}(CH_3)_2 \quad \overset{\ominus}{B} \qquad \overset{\oplus}{M}\cdots\overset{\ominus}{O}-\overset{\oplus}{P}[N(CH_3)_2]_3 \quad \overset{\ominus}{B}$$

显然，这些溶剂只缔合正离子，而亲核试剂负离子是裸露的，因此保持并增强了亲核试剂的亲核能力。但这些试剂也有与水互溶、沸点高而难以处理的缺点。

为了提高亲核取代反应的速率，可以采用相转移催化法(phase-transfer caltalysis)。常用的相转移催化剂是季铵盐、季𬭸盐和冠醚等。例如：

$$CH_3(CH_2)_3Br + C_6H_5CH_2COCH_3 \xrightarrow{NaOH,\ TEBA} C_6H_5CH(COCH_3)(CH_2)_3CH_3 \quad (90\%)$$

$$TEBA = C_6H_5CH_2\overset{\oplus}{N}(CH_2CH_3)_3\overset{\ominus}{Br}$$

$$(H_3C)_3C-COONa + BrH_2C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-Br \xrightarrow{18\text{-冠-}6} (H_3C)_3CCOOH_2C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4-Br \quad (95\%)$$

问题 2.2　写出下列反应的产物：

(1) 4-环己烯-1,2-二甲醇（CH_2OH, CH_2OH） $\xrightarrow[(2)\ NaCN,\ DMSO]{(1)\ TsCl}$

(2) （含 OH、CH_3 的二烯醇） $\xrightarrow[(2)\ NaCN,\ HMPA]{(1)\ CH_3SO_2Cl,\ Et_3N}$

(3) $\triangleright-CH_2COOH + CH_2N_2 \longrightarrow$

(4) $[(CH_3)_2CHO]_3P + CH_3I \longrightarrow$

(5) $CH_3(CH_2)_{10}CH_2Br \xrightarrow[(2) NaOH,\ H_2O]{(1)\ (NH_2)_2C=S}$

(6) $BrCH_2CH_2Br + NaSCH_2CH_2SNa \longrightarrow$

2.1.3　醚和酯的亲核裂解

醚和酯的亲核裂解也是饱和碳原子上的亲核取代反应：

$$R-O-R' + Nu^{\ominus} \longrightarrow RO^{\ominus} + R'-Nu$$

$$R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OR' + Nu^{\ominus} \longrightarrow RCOO^{\ominus} + R'-Nu$$

醚和酯的亲核裂解使醚和酯转变成相应的醇、羧酸和卤代烃，在脱除保护基时常常应用。醚裂解的传统方法是与氢碘酸或氢溴酸共沸。这样的条件不适合于对强酸敏感的化合物。使醚和酯裂解的温和试剂是三溴化硼、三氟化硼/硫醇、Lewis 酸/乙酐、碘代三甲基硅烷等。这些试剂裂解醚或酯的共同特点是试剂接受烃氧基的氧原子的未共用电子对形成氧鎓盐，使 C—O 键极性增加。

1. 三溴化硼

三溴化硼裂解醚或酯的机理是三溴化硼先与烃氧基的氧原子结合形成加成物(氧鎓盐),然后溴离子进行亲核进攻。三溴化硼特别适用于甲醚和甲酯的裂解。反应式如下：

$$R-\ddot{O}-R + BBr_3 \longrightarrow R-\underset{\underset{\ominus BBr_3}{|}}{\overset{\oplus}{O}}-R \rightleftharpoons R-\underset{\underset{BBr_2}{|}}{\overset{\oplus}{O}}-R \quad Br^{\ominus}$$

$$\longrightarrow R-Br + R-O-BBr_2 \xrightarrow{H_2O} ROH + B(OH)_3 + 2HBr$$

例如：

$$\text{H}_2\text{C}{=}\text{CH}/\text{CH}_2\text{OCH}_3/\text{H}_3\text{COOCH}_2\text{C}/\text{H} \xrightarrow[\text{CH}_2\text{Cl}_2,\ -78℃]{\text{BBr}_3} \text{HC}{=}\text{CH}_2/\text{O}/\text{H} \quad (88\%)$$

2. 三氟化硼/硫醇

三氟化硼/硫醇组合试剂裂解烷氧键的机理与三溴化硼作用机理类似，不过亲核试剂是硫醇而不是卤离子。反应机理如下：

$$R-O-R + BF_3 \longrightarrow R-\underset{\underset{\ominus BF_3}{|}}{\overset{\oplus}{O}}-R \xrightarrow{H-\ddot{S}-R'} R-O-\overset{\ominus}{B}F_3 + \overset{\oplus}{H} + R-S-R'$$

$$R-O-\overset{\ominus}{B}F_3 \xrightarrow{H_2O} R-OH$$

例如：

$$H_3C-C_6H_3(Br)-O-CH_2-C_6H_5 \xrightarrow[C_2H_5SH]{BF_3} H_3C-C_6H_3(Br)-OH + C_6H_5-CH_2SC_2H_5 \quad (90\%)$$

3. Lewis 酸/乙酐

在 Lewis 酸如三氟化硼、三氯化铁或溴化镁等与乙酐形成的组合试剂裂解醚或酯的反应中，活性中间体乙酰鎓离子作为亲电试剂接受烃氧原子的未共用电子对形成氧鎓盐，然后发生亲核取代反应。反应机理如下：

$$CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_3 + MX_n \longrightarrow CH_3-C\equiv\overset{\oplus}{O} + [CH_3CO_2MX_n]^{\ominus}$$

$$R-\ddot{\underset{\cdot\cdot}{O}}-R + CH_3-C\equiv\overset{\oplus}{O} \longrightarrow R-\underset{\underset{H_3C-C=O}{|}}{\overset{\oplus}{O}}-R \xrightarrow{X^{\ominus}} R-X + CH_3-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OR$$

例如：

$$(H_3C)_2HC-O-CH(CH_3)_2 \xrightarrow[FeCl_3]{(CH_3CO)_2O} (H_3C)_2HC-Cl + CH_3COOCH(CH_3)_2 \quad (83\%)$$

4. 碘代三甲基硅烷

碘代三甲基硅烷(或 $Me_3SiCl + I_2$)裂解醚和酯的机理是首先形成硅氧鎓盐，然后碘离子进行亲核进攻。苄基、叔丁基、甲基的醚和酯的裂解十分迅速，一般室温即可完成裂解。反应机理如下：

$$R-O-R + (CH_3)_3SiI \longrightarrow R-\underset{\underset{Si(CH_3)_3}{|}}{\overset{\oplus}{O}}-R \quad I^{\ominus} \longrightarrow R-O-Si(CH_3)_3 + RI$$

$$R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OR' + (CH_3)_3SiI \longrightarrow R-\underset{\underset{\oplus O-Si(CH_3)_3}{\|}}{C}-O-R' \quad I^{\ominus} \longrightarrow R'-I + R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-Si(CH_3)_3$$

$$R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-O-Si(CH_3)_3 \xrightarrow{H_2O} R-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-OH + HO-Si(CH_3)_3$$

例如：

2.1.4　Mitsunobu 反应

伯醇和仲醇用三苯基膦和偶氮二甲酸二乙酯（diethyl azodicarboxylate，DEAD）处理后生成烷氧基三苯基膦鎓盐，接着亲核试剂进攻，取代氧化三苯基膦生成产物。这一反应叫做 Mitsunobu 反应。反应式如下：

$$ROH + Ph_3P + EtO_2C-N=N-CO_2Et \xrightarrow{Nu^{\ominus}} R-Nu + Ph_3P=O + EtO_2C-NHNHCO_2Et$$

Mitsunobu 反应的机理如下：三苯基膦首先进攻 DEAD 中的氮原子生成季鏻盐，然后与醇反应生成关键的中间体烷氧基三苯基膦鎓盐和肼的二羧酸二乙酯。烷氧基三苯基膦鎓盐带正电荷，C—O 键被极化，因而 α-碳原子被亲核试剂进攻，发生 S_N2 反应，构型翻转，同时氧化三苯基膦作为离去基离开。反应中偶氮二甲酸二乙酯的作用是活化三苯基膦，它被还原成肼的衍生物，三苯基膦被氧化为氧化三苯基膦。反应机理如下：

烷氧基三苯基膦鎓盐

亲核试剂可以是羧酸、醇、酚、胺、硫醇、卤离子、叠氮离子等，因此

Mitsunobu 反应可以将醇转变成构型翻转的各种官能团的化合物，应用范围十分广泛；并且 Mitsunobu 反应条件温和、产率高，伯醇在 0℃至室温、仲醇在 70～80℃即可完成反应。常用溶剂为四氢呋喃、二噁烷、二氯甲烷、DMF、甲苯和苯等。

（1）生成构型翻转的酯：

DEAD, Ph_3P / PhCOOH → OCOPh (78%)

DEAD, Ph_3P

（2）生成构型翻转的醇：

使用对硝基苯甲酸或 3,5-二硝基苯甲酸为亲核试剂发生 Mitsunobu 反应后，生成的酯易于水解，水解后可得到与原料构型相反的醇。例如：

(1) DEAD, Ph_3P, p-$O_2NC_6H_4COOH$; (2) H_2O (89%)

（3）生成构型翻转的醚：

DEAD, Ph_3P (81%)

（4）生成构型翻转的胺：

DEAD, Ph_3P / $PhCH_2NH_2$ (50%)

（5）生成构型翻转的硫醚：

DEAD , Ph_3P / CH_3CH_2SH (80%)

（6）生成构型翻转的卤代烃：

DEAD , Ph_3P / $ZnBr_2$ (91%)

（7）生成构型翻转的叠氮化合物：

DEAD , Ph_3P / NaN_3 (90%)

问题 2.3　写出下列反应的产物：

(1) DEAD , Ph_3P / PhCOOH

(2) DEAD, Ph_3P / CH_3I

(3) DEAD, Ph_3P / TsOH

(4) DEAD, Ph_3P

2.2　羧酸衍生物的互相转化

羧酸衍生物之间的互相转化可以通过它们的水解、醇解、氨解、酸解以及酯化等反应实现(图 2.1)。

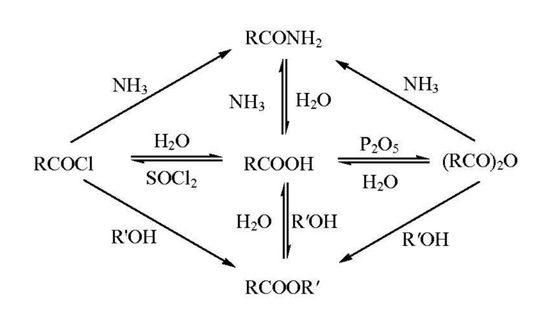


图 2.1　羧酸衍生物之间的互相转化

羧酸衍生物互相转化反应的机理都是通过亲核加成-消去机理进行的，反应式如下：

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-L + Nu^{:} \underset{}{\overset{慢}{\rightleftharpoons}} R-\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{\underset{Nu}{\underset{|}{C}}}}-L \overset{快}{\rightleftharpoons} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Nu + L^{\ominus}$$

四面体中间体

羧酸衍生物进行亲核加成-消去反应的活性次序为：酰卤＞酸酐＞酯＞酰胺。

在多步合成(如多肽合成）和复杂分子的合成中,羧酸衍生物之间的互相转化需要在温和的条件下进行，因此羧基的活化是关键。本节主要介绍活化羧基的方法及形成酯或酰胺的反应。

2.2.1　转变成酰卤

将羧酸转变成酰卤是活化羧基的重要方法。酰卤的经典制备方法是由羧酸与亚硫酰氯或五氯化磷等试剂反应。如果用草酰氯为氯化剂与羧酸作用，反应可在温和的反应条件下进行，并且反应的副产物都是气体，产物易于提纯。反应式如下：

$$(COCl)_2 + RCOOH \longrightarrow RCOOCOCOCl \longrightarrow RCOCl + CO_2 + CO + HCl$$

例如：

$$\text{(COOH 取代双环酮)} \xrightarrow[CH_2Cl_2,\ 25℃]{(COCl)_2} \text{(COCl 取代双环酮)} \quad (85\%)$$

$$BrCH{=}CHCOO^{\ominus}NH_4^{\oplus} \xrightarrow[25℃]{(COCl)_2} BrCH{=}CHCOCl \quad (80\%)$$

活化醇羟基的一些方法也能活化羧基。羧酸、三苯基膦和四氯化碳(或四溴化碳)反应形成烃酰氧基三苯甲基膦鎓盐中间体,然后卤素离子亲核进攻,反应总结果是卤素取代了氧化三苯基膦得到酰卤:

$$RCOOH + Ph_3\overset{\oplus}{P}-Br \longrightarrow RC(=O)-O-\overset{\oplus}{P}Ph_3 + HBr$$

$$RC(=O)-O-\overset{\oplus}{P}Ph_3 + Br^{\ominus} \longrightarrow R-C(=O)-Br + Ph_3P=O$$

酰卤是活泼的酰化剂,可以与醇或伯胺和仲胺作用,迅速得到酯和酰胺。制备酯时,常加入吡啶作为亲核催化剂,因为吡啶的亲核性比醇大,生成的酰基吡啶鎓盐比酰卤更活泼。反应机理如下:

$$RC(=O)Cl + C_5H_5N \longrightarrow R-C(=O)-\overset{\oplus}{N}C_5H_5\ Cl^{\ominus} \xrightarrow{H\ddot{O}-R'} R-C(=O)-OR' + H\overset{\oplus}{N}C_5H_5$$

4-N,N-二甲基氨基吡啶(DMAP)的亲核性和碱性均比吡啶强,因而是更好的亲核催化剂,它可提高酰化反应的速率,并适合于叔醇和位阻大的醇的酰化。

2.2.2 转变成酸酐

将羧酸转变成酸酐是活化羧基的另一种重要制备方法。普通酸酐的制备方法是羧酸双分子脱水或在有机碱(如三乙胺)存在下用酰卤和羧酸反应制备。反应式如下:

$$RCOOH + R'COCl \xrightarrow{Et_3N} O(COR)(COR')$$

酸酐也是常用的活泼酰化剂,吡啶和DMAP常用做亲核催化剂。例如:

$$HO-C(CH_3)_2-C\equiv C-CH(OCH_3)_2 \xrightarrow[25℃]{Ac_2O,\ DMAP} H_3CCOO-C(CH_3)_2-C\equiv C-CH(OCH_3)_2 \quad (93\%)$$

三氟甲磺酸三甲基硅酯也是酸酐为酰化剂时的催化剂,反应条件温和,适用于位阻醇的酰化。例如:

为了进一步提高酸酐的反应活性，用羧酸和氯化磷酰胺[bis(2-oxo-3-oxazolidinyl)phosphinic chloride，Bop-Cl，BOPDCl] 作用生成混合酸酐。这种混合酸酐在十分温和的条件下就可与醇或胺生成酯或酰胺，因此广泛用于多肽和一些天然产物的合成中。反应式如下：

例如：

N,*N*-二环己基碳酰二亚胺(DCC) 与羧酸作用形成类似酸酐的中间体：

类似酸酐结构

因此 DCC 是羧酸的活化剂。

在 DCC 存在下，羧酸与醇、胺可以在温和的条件下反应分别生成酯和酰胺。副产物二环己基脲不溶于大多数有机溶剂，可以过滤除去。

$R-C(=O)-NHR'$ + 二环己基脲

DCC 广泛应用于多肽的合成中。

1-乙基-3-(3-二甲氨基丙基）碳二亚胺是一种水溶性碳酰二亚胺（water-soluble carbodimide，WSC），WSC 用做羧酸的活化剂的主要优点是过量的试剂和相应的副产物脲衍生物很容易被除去，反应混合物用稀酸或水洗即可。例如：

WSC=Me$\diagup$N=C=N$\diagdown\diagup\diagdown$N(Me)Me

2.2.3　形成活性酯

另一个活化羧基的重要方法是使其转变成活性酯（active ester）。例如，使用 DCC 合成多肽时，加入 *N*-羟基丁二酰亚胺（*N*-hydroxysuccinimide，HOSu）可大幅度提高产率。其原因是形成活性酯中间体。反应式如下：

活性酯

用 1-羟基苯并三氮唑（1-hydroxy benzotriazole，HOBT）代替 *N*-羟基丁二酰亚胺也可形成活性酯。反应式如下：

RCOOH + (HOBt) —DCC→ R—C(=O)—O—(OBt)

此外常用的活性酯还有对硝基苯酚酯、2,4,6-三氯苯酚酯、五氯苯酚酯等。应用活性酯法合成酯或酰胺，反应条件温和，已广泛用于复杂分子尤其是多肽的合成中。例如：

Boc—HN—Ala—NH—Ala—COOH —DCC, HOBT→ Boc—HN—Ala—NH—Ala—C(=O)OBT

—Pro—Phe(COOH)→ Boc—HN—Ala—NH—Ala—Pro—NH—CH(CH$_2$Ph)—COOH (83%)

Ph_3CNH—(thiazole)—C(=N—OCH_3)—COOBT + H_2N—(cephalosporin, S, N, $OCOCH_3$, COOH) ⟶

活性酯

Ph_3CNH—(thiazole)—C(=N—OCH_3)—C(=O)—NH—(cephalosporin, S, N, $OCOCH_3$, COOH) (95%)

2-氯-1-甲基吡啶鎓盐（Mukaiyama 试剂）与羧酸作用，羧酸根取代了吡啶环上的氯原子后形成的酯也是一种活性酯。反应式如下：

(2-Cl-1-CH_3-pyridinium $I^{\ominus}$) + RCOOH —Et_3N→ (pyridinium-O—C(=O)—R, $I^{\ominus}$) —$Nu^{\ominus}$→ R—C(=O)—Nu + (1-CH_3-2-pyridone)

例如：

(hydroxy acid, CO_2H, OH) —Mukaiyama试剂, Et_3N, CH_2Cl_2→ (lactone) (97%)

2.2.4　形成 *N*-酰基咪唑

N,*N*′-羰基二咪唑（*N*,*N*′-carbonyldiimidazole，CDI）在四氢呋喃、氯仿等溶剂中与羧酸反应形成酰基咪唑，后者易于受到亲核试剂的进攻，咪唑作为离去基团被取代。反应式如下：

RCOOH + CDI ⟶ R—C(=O)—N(咪唑) + HN(咪唑) + CO_2

Nu + R—C(=O)—N(咪唑) ⟶ R—C(=O)—Nu + HN(咪唑)

酰基咪唑和醇反应生成酯，和胺反应生成酰胺，反应一般在室温下进行。副产物是咪唑和二氧化碳，产物易于分离。因此 CDI 是羧酸的一种良好活化剂，特别适用于对酸敏感的化合物的合成。例如：

$$\mathrm{PhCOOH + H_2C{=}CHCH(OH)CH_2{-}N(aziridine)} \xrightarrow[\mathrm{CH_2Cl_2}]{\mathrm{CDI}} \mathrm{PhCOO{-}CH(CH{=}CH_2){-}CH_2{-}N(aziridine)}\quad (90\%)$$

问题 2.4　写出下列反应的产物：

(1) H_2C= 双环酸酐 + CH_3OH $\xrightarrow{\mathrm{TsOH}}$

(2) $HOOC-CH(NH-Ts)CH_2CH_2NH_2$ $\xrightarrow{\mathrm{SOCl_2}}$

(3) 2,3-二甲氧基苯甲酸（OCH_3, OCH_3, COOH）+ $H_2N(CH_2)_2COOCH_3$ $\xrightarrow[\mathrm{HOSu}]{\mathrm{DCC}}$

(4) 2-(CH_2CN)苯甲酸（CH_2CN, COOH）+ 苯胺（NH_2）$\xrightarrow[\mathrm{Et_3N}]{\mathrm{Bop\text{-}Cl}}$

(5) $HOOC(H_2C)_6H_2C$—CH=CH—$CH_2CH(OH)(CH_2)_5CH_3$（顺式）$\xrightarrow[\mathrm{(PyS)_2}]{\mathrm{Ph_3P}}$

(6) H_3CO_2C … COOH $\xrightarrow[25\ ℃]{(COCl)_2}$

(7) H_3CH_2C—(O)=O $\xrightarrow[CH_3OH]{HCl}$

(8) NH_2 H $\overset{\ominus}{Cl}$ $\overset{\oplus}{N}$ H NH_2 + COOH $\xrightarrow[CH_2Cl_2]{CDI}$

2.3　芳环上的官能团的互相转变

芳环上的官能团由亲电取代反应如硝化、卤化、磺化和 Friedel-Crafts 酰化反应导入。芳环上的官能团的互相转变除了通过氧化还原反应外，也可以通过取代反应实现。但是由于芳环上的官能团与芳环的 sp^2 杂化碳原子相连，所以芳环上的取代反应与饱和碳原子上的取代反应有许多不同。

2.3.1　芳基重氮盐为合成中间体

芳胺经亚硝酸钠和无机酸重氮化可以得到芳香族重氮盐。反应式如下：

$$ArNH_2 \xrightarrow[HCl,0\sim5\ ℃]{NaNO_2} Ar\overset{\oplus}{N_2}\overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow{HBF_4} Ar\overset{\oplus}{N_2}\overset{\ominus}{BF_4}$$

芳香族重氮盐与脂肪族重氮盐不同，它在较低温度(0～10 ℃)或室温一般是稳定的，可以不经分离直接用于合成中。芳基重氮盐也可以作为氟硼酸盐固体从重氮化溶液中游离出来。

芳基重氮盐也可以用亚硝酸酯(如亚硝酸异戊酯)作为氮源在有机溶剂中重氮化制备。由于反应物在有机溶剂中有良好的溶解度，往往可以提高合成的总产率。反应式如下：

$$ArNH_2 + RO—N{=}O \xrightarrow[0\sim5\ ℃]{NaOEt} ArN{=}N—OH \xrightarrow{H^{\oplus}} Ar\overset{\oplus}{N_2} + H_2O$$

由于氮分子(N_2)是十分好的离去基，因而芳基重氮盐的重氮基可以被许多基团取代。芳基重氮盐是合成芳香族化合物的重要中间体。有关反应如下：

$$ArN_2^{\oplus}X^{\ominus} \begin{cases} \xrightarrow[\Delta]{H_2O} ArOH + N_2 & (1) \\ \xrightarrow{KI} ArI + N_2 & (2) \\ \xrightarrow{NaSH} ArSH + N_2 & (3) \\ \xrightarrow{HBF_4} ArN_2^{\oplus}BF_4^{\ominus} \xrightarrow{\Delta} ArF + N_2 & (4) \\ \xrightarrow{CuCN} ArCN + N_2 & (5) \\ \xrightarrow{CuCl} ArCl + N_2 & (6) \\ \xrightarrow{CuBr} ArBr + N_2 & (7) \\ \xrightarrow{Cu,\ NaNO_2} ArNO_2 + N_2 & (8) \\ \xrightarrow{H_3PO_2} ArH + N_2 & (9) \end{cases}$$

重氮基被取代放出氮气的反应机理比较复杂，但主要有 S_N1 反应和自由基反应两种。

由于 N_2 是良好的离去基团，因而芳香族重氮盐易生成芳基碳正离子，然后与溶液中的亲核试剂结合生成取代产物。产应(1)、(2)、(3) 属于 S_N1反应。

芳香族重氮盐与亚铜盐发生氧化还原反应生成芳基自由基，后者与反应中生成的铜盐作用生成取代产物。反应式如下：

$$ArN_2^{\oplus}X^{\ominus} + CuX_2 \longrightarrow Ar\cdot + N_2 + CuX_2$$
$$Ar\cdot + CuX_2 \longrightarrow ArX + CuX$$

反应(5)、(6)、(7) 属于自由基反应。这类反应称作 Sandmeyer 反应。

芳香族重氮盐与次磷酸(H_3PO_2) 的反应也是自由基反应，这是重氮基被氢取代的反应[反应 (9)]，一般称为还原脱氨基反应(reductive deamination)。除了用次磷酸外，还可以用硼氢化钠或乙醇作为还原剂。

用芳基氟硼酸重氮盐为原料并在相转移催化条件下，二碘甲烷和碘甲烷、三

溴甲烷和一溴三氯化烷、四氯化碳可以分别作为反应中碘、溴、氯的来源。例如：

$$\text{3-ClC}_6\text{H}_4\overset{\oplus}{N}_2\overset{\ominus}{BF}_4 \xrightarrow[\text{18-冠-6, NaOAc}]{\text{BrCCl}_3} \text{3-ClC}_6\text{H}_4\text{Br} \quad (88\%)$$

问题 2.5　写出下列反应的产物：

(1) 4-甲基-2-溴苯胺 $\xrightarrow[\text{(2)}H_2O,\ \Delta]{\text{(1) NaNO}_2\text{, HCl}}$

(2) 3-氨基苯甲醛 $\xrightarrow[\text{(2)CuCl}]{\text{(1) NaNO}_2\text{, HCl}}$

(3) $H_2N-C_6H_4-C_6H_4-NH_2$ $\xrightarrow[\text{(2)HBF}_4,\ \Delta]{\text{(1) NaNO}_2\text{, HCl}}$

(4) 2-羟基-5-氨基苯基-$CH_2CH(COOH)NHCO_2C(CH_3)_3$ $\xrightarrow[\text{(3)H}^{\oplus},\ H_2O]{\text{(1) C}_2\text{H}_5\text{ONO; (2) NaBH}_4}$

(5) 2-氨基联苯 $\xrightarrow[\text{(2)NaN}_3]{\text{(1) NaNO}_2\text{, HCl}}$

利用芳香族重氮盐的取代反应，可以合成一般亲电取代反应难以制备的芳香族化合物。例如：

$$\text{4-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{NH}_2 \xrightarrow[0\sim5\ ℃]{\text{NaNO}_2\text{, HCl}} \text{4-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\overset{\oplus}{N}_2\overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow{\text{CuCN}} \text{4-CH}_3\text{C}_6\text{H}_4\text{CN}$$

$$\text{3-H}_2\text{NC}_6\text{H}_4\text{COOH} \xrightarrow{\text{Br}_2} \text{2,4,6-三溴-3-氨基苯甲酸} \xrightarrow[\text{(2)H}_3\text{PO}_2]{\text{(1) NaNO}_2\text{, HCl}} \text{2,4,6-三溴苯甲酸}$$

问题 2.6　实现下列转变：

(1)

(2)

(3)

2.3.2　芳环上的亲核取代反应

芳环上的卤素、磺酸酯基由于与 sp^2 杂化碳原子相连，一般不易被其他亲核试剂取代。但芳环上有强烈的吸电子基如硝基、氰基、三氟甲基等取代基时，或者芳环是缺电子芳环如吡啶、嘧啶等时可以发生亲核取代反应，常见的离去基团是卤素，有时也可以是烷氧基、氰基、硝基等。例如：

(90%)

(80%)

(80%)

这类反应的速率与底物的浓度和亲核试剂的浓度成正比，为双分子反应。它与饱和碳原子上的 S_N2 反应不同的地方在于反应是分步进行的。作用物与亲核

试剂先生成加成产物，离去基团再带着一对电子离开，即为加成-消去机理。在这类反应中，加成的一步是决定反应速率的步骤。反应式如下：

在饱和碳原子上的 S_N2 反应中，卤代烃的反应活性是 RI＞RBr＞RCl＞RF。而在对卤代硝基苯与甲醇钠的反应中，氟化合物的反应活性比别的卤代物大得多。这是由于氟的电负性特别强，使加成的活性中间体碳负离子的稳定性增加。

卤原子	F	Cl	Br	I
相对速率	312	1.0	0.74	0.36

在喹诺酮类抗生素氧氟沙星(ofloxacin)的合成中,最后三步都是亲核基团取代芳环上氟原子的亲核取代反应：

氧氟沙星

问题 2.7　写出下列反应的产物：

(1) F—⟨苯环⟩—$COCH_3$ + $(CH_3)_2NH$ $\xrightarrow{80\ ℃}$

(2) O_2N—⟨苯环⟩—Cl + ⟨苯环⟩—OH $\xrightarrow[150\ ℃]{KOH}$

(3) 1-(1-环己烯基)吡咯烷 + O_2N—⟨苯环(2-NO_2)⟩—Cl $\xrightarrow[(2)\ H_2O,\ H^{\oplus},\ 25℃]{(1)\ Et_3N}$

(4) NC—$CH_2COOC_2H_5$ + O_2N—⟨苯环(2-NO_2)⟩—Cl $\xrightarrow{Et_3N}$

2.4　碳碳重键上的加成反应

通过碳碳双键上的亲电加成反应可以将烯烃转变成各种单官能团和邻二官能团化合物。

在碳碳双键上的亲电加成反应中，稳定的碳正离子是主要活性中间体，因此主要产物是它与亲电试剂中负的部分结合所形成的化合物，即反应的区域选择性（regioselective）遵循 Markovnikov 规则。亲电试剂为卤化氢、次卤酸、卤素等时，反应的立体化学一般为反式加成。

在强酸催化下，亲核性溶剂如水、醇、羧酸等都可与烯键发生亲电加成反应生成相应的醇、醚和酯。例如：

$$(H_3C)_2C{=}CHCH_2CH_2COCH_3 \xrightarrow[H_2O]{H_2SO_4} (H_3C)_2C(OH)CH_2CH_2CH_2COCH_3\quad(86\%)$$

$$(H_3C)_2C{=}CH_2 + CH_3OH \xrightarrow{HBF_4} (CH_3)_3COCH_3\quad(80\%)$$

$$ClH_2CH_2CH_2CHC{=}CH_2 + CH_3COOH \xrightarrow{HBF_4} ClH_2CH_2CH_2CHC(OCOCH_3){-}CH_3\quad(87\%)$$

碳碳双键与卤素亲电加成时，亲核性溶剂水、醇、羧酸等也可以与反应中生成的 α-卤碳正离子或环卤鎓离子结合形成相应的加成产物。例如：

$$\mathrm{PhHC{=}CHCH_3 + Cl_2 \xrightarrow{CH_3OH} PhHC(OCH_3){-}CH(Cl)CH_3}\quad(82\%)$$

$$(80\%)\ \text{2-碘环己醇} \xleftarrow[\mathrm{NaHSO_3,\ CH_3CN/H_2O}]{\mathrm{HIO_4}} \text{环己烯} \xrightarrow[\mathrm{NaHSO_3,\ CH_3CN/H_2O}]{\mathrm{NaBrO_3}} \text{2-溴环己醇}\ (75\%)$$

除了卤素外，*N*-溴代丁二酰亚胺（NBS）和 *N*-氯代丁二酰亚胺可以分别作为“溴正离子”和“氯正离子”的来源。例如：

$$\mathrm{(H_3C)_3CC(CH_3){=}CH_2 \xrightarrow[DMSO,H_2O]{NBS} (H_3C)_3C{-}C(CH_3)(OH){-}CH_2Br}\quad(60\%)$$

碘与烯键的亲电加成是可逆的，邻二碘化物不稳定，在合成中没有价值。但碘是引发分子内亲核基团对烯烃加成反应的良好亲电试剂。例如：

$$\xrightarrow[\mathrm{NaHCO_3}]{\mathrm{I_2}} \qquad \xrightarrow{-\mathrm{H}^{\oplus}}$$

如果碘化产物中碘的 β-位有亲核性较强的氧原子，则可得到立体专一性的环氧化物产物。例如：

$$\xrightarrow{\mathrm{I_2}} \qquad \xrightarrow[\mathrm{CH_3OH}]{\mathrm{Na_2CO_3}}$$

问题 2.8　写出下列反应的产物：

(1) $\text{亚甲基环己烷}\ \xrightarrow[\mathrm{NaHSO_3,H_2O}]{\mathrm{NaBrO_3}}$

(2) $\text{环己烯}\ \xrightarrow[\text{18-冠-6},\ \mathrm{CHCl_3}]{\mathrm{I_2,\ NaN_3}}$

(3) $\mathrm{PhHC(HC{=}CH_2){-}CH_2{-}COOH \xrightarrow[CH_3CN]{I_2}}$

类似于碘引发分子内亲核基团对烯烃加成反应一样，某些含硫和含硒试剂 RSCl、RSeCl(如 CH_3SCl、PhSCl、PhSeCl、$PhSeO_2CCF_3$ ）也是诱导含亲核基团的不饱和化合物环化的有效试剂。例如：

$$H_2C{=}CH(CH_2)_4OH \xrightarrow[{[(CH_3)_2CH]_2NH}]{PhSCl} \text{2-(苯硫甲基)四氢吡喃 } (CH_2SPh) \quad (85\%)$$

$$\text{环己-3-烯基}-CH_2COOH \xrightarrow{PhSeCl} \text{PhSe取代的双环内酯} \quad (93\%)$$

羰基化合物的 α-卤代实质上是烯醇式的烯键的亲电加成反应。同样，羰基化合物也可通过烯醇式使 α-位烃硫化和烃硒化，后者经氧化、消去反应后可以得 α,β-不饱和羰基化合物。例如：

$$\text{双环烯}-COOC_2H_5 \xrightarrow[(2)\ PhSSPh]{(1)\ LDA} \text{双环烯}-C(SPh)COOC_2H_5 \xrightarrow{H_2O_2} \text{双环二烯}-COOC_2H_5 \quad (84\%)$$

$$\text{2-乙酰基环己酮} \xrightarrow[(2)\ PhSeCl]{(1)\ NaH} \text{2-乙酰基-2-(SePh)环己酮} \xrightarrow{H_2O_2} \text{2-乙酰基环己-2-烯酮}$$

问题 2.9　写出下列反应的产物：

(1) $CH_3(CH_2)_3CH_2CO_2H$ + N-氯代丁二酰亚胺 $\xrightarrow{SOCl_2}$

(2) $(H_3C)_2C{=}CHCCH_3$（C=O） $\xrightarrow{NaOCl}$

(3) 环丁基苯基酮（环丁基-C(=O)-Ph） $\xrightarrow[(2)PhSeSePh\ (3)\ H_2O_2]{(1)\ LDA}$

(4) 含 CH_3 取代的大环内酯 $\xrightarrow[(2)PhSeBr\ (3)H_2O_2]{(1)\ LDA}$

与烯键类似，炔键也可以与亲电试剂发生亲电加成反应。特别是炔键的催化水合反应是合成酮的重要方法。按照 Markovnikov 规则，末端炔烃可转变为甲

基酮。例如：

2.5　通过有机硼中间体的官能团转变

2.5.1　Brown 硼氢化反应

甲硼烷（borane，BH_3）不稳定，通常以二聚体乙硼烷（B_2H_6）的形式存在。甲硼烷分子中的硼原子周围只有六个电子，因而硼烷可以和醚、硫醚、叔胺形成 Lewis 酸碱加合物。

溶解于四氢呋喃或二甲硫醚溶液中的硼烷能与烯烃迅速发生加成反应。这类反应叫做硼氢化反应（hydroboration）。在硼氢化反应中，旧键的破裂和新键的形成是同时进行的，硼和氢从烯键的同一边加到烯键的碳原子上（顺式加成），因此硼氢化反应具有高度的区域选择性和立体专一性。反应机理如下：

硼氢化反应的区域选择性：硼原子加到烯键立体位阻较小（取代基较少）的双键碳原子上。

硼氢化反应的立体选择性：顺式加成，硼原子加到烯平面立体位阻较小的一侧。例如：

位阻较大的烯烃的硼氢化反应可以停留在一硼烷或二硼烷阶段。例如：

$$(H_3C)_2C{=}CHCH_3 \xrightarrow[0\ ℃]{BH_3,\ THF} \left(\begin{matrix} H_3C \\ (H_3C)_2HC \end{matrix} \!\!> CH\right)_2 BH \equiv (Sia)_2BH$$

$$(H_3C)_2C{=}C(CH_3)_2 \xrightarrow[0\ ℃]{BH_3,\ THF} (H_3C)_2HC{-}C(CH_3)_2{-}BH_2 \equiv$$

$$\xrightarrow[0\ ℃]{BH_3,\ THF} \equiv HB \quad \text{9-BBN(9-Borabicyclo[3.3.1]nonane)}$$

$$\xrightarrow[0\ ℃]{BH_3,\ THF}$$

(+)- α-蒎烯

位阻大的烷基硼烷和二烷基硼烷可以和较少立体位阻的烯键发生选择性硼氢化反应。例如：

$$HC{=}CH_2 \xrightarrow[THF]{(Sia)_2BH} CH_2CH_2B(Sia)_2 \quad (93\%)$$

卤硼烷（BH_2Cl、BH_2Br、$BHCl_2$、$BHBr_2$）也是有价值的硼氢化试剂，它们比甲硼烷有更好的区域选择性。同时卤硼烷可以转化成烃氧基硼烷、一烃基硼烷和二烃基硼烷。

2.5.2 有机硼转变为醇、醛酮、胺和卤代烃

有机硼化物是有机合成中重要的中间体，它可以转变成醇、醛酮和胺等。同时它在碳碳键形成中也有重要的应用（见第 5 章）。

1. 转变为醇

三烃基硼经过氧化氢氧化生成硼酸酯，后者水解为醇。反应的总结果与烯烃的一般水合所得到的醇不同，即是反 Markovnikov 规则的，并且转变过程中烃基的构型保持不变。反应通式如下：

$$R_3B \xrightarrow{H_2O_2} (RO)_3B \xrightarrow[H_2O]{NaOH} 3\ ROH + B(OH)_3$$

例如：

2. 转变为醛、酮

用较强的氧化剂如三氧化铬氧化三烃基硼，则得到醛酮。例如：

3. 转变为胺

三烃基硼和氯胺或羟胺磺酸反应，经水解可以得到伯胺：

$$R_3B + NH_2X \longrightarrow R_2\overset{\ominus}{B}(R){-}NH{-}X \longrightarrow R_2BNH(R) \xrightarrow{H_2O} RNH_2$$

$X = Cl$ 或 OSO_3H

例如：

二氯代硼烷与叠氮化物反应，水解后可以得到仲胺：

$$RCH_2CH_2BCl_2 \xrightarrow{R'N_3} Cl_2\overset{\ominus}{B}(CH_2CH_2R){-}N(R'){-}\overset{\oplus}{N}{\equiv}N \longrightarrow Cl_2B{-}N(R'){-}CH_2CH_2R \xrightarrow{H_2O} R'NHCH_2CH_2R$$

例如：

$$\text{1-甲基环己烯} \xrightarrow{Cl_2BH,\ THF} \text{(反式)2-甲基环己基}BCl_2 \xrightarrow{\text{环己基}N_3} \text{2-甲基环己基}-N(BCl_2)-\text{环己基} \xrightarrow[H_2O]{NaOH} \text{N-(2-甲基环己基)环己胺}\ (86\%)$$

4. 转变为卤代烃

三烃基硼在碱性条件下与卤素作用可转变为卤代烃。例如：

$$\text{降冰片烯} \xrightarrow[THF]{9\text{-}BBN} \text{降冰片基-9-BBN} \xrightarrow[NaOCH_3]{Br_2} \text{2-溴降冰片烷}\quad (90\%)$$

5. 烃基硼烷的异构化

烃基硼烷在常温下是稳定的，但加热到160 ℃左右时会发生异构化，含硼基团会移动到碳链的一端，生成新的硼烷，这种新的硼烷进一步反应可得到新的化合物。例如：

$$CH_3CH_2CH{=}CHCH_2CH_3 + H{-}BR_2 \longrightarrow CH_3CH_2CH_2CH(BR_2)CH_2CH_3 \xrightarrow{160\ ℃} CH_3(CH_2)_5BR_2 \xrightarrow[H_2O_2]{OH^{\ominus}} CH_3(CH_2)_5OH$$

$$\text{1-乙基环己烯} \xrightarrow{HBR_2,\ THF} \text{2-乙基环己基}BR_2 \xrightarrow{160\ ℃} \text{环己基}CH_2CH_2BR_2 \xrightarrow[OH^{\ominus}]{H_2O_2} \text{环己基}CH_2CH_2OH\quad (62\%)$$

问题 2.10　写出下列反应的产物：

(1) $\text{环辛烯} \xrightarrow[(2)\ CrO_3]{(1)\ BH_3,\ CH_3SCH_3}$

(2) $\text{环戊烯} \xrightarrow[(2)\ PhN_3,\ H_2O]{(1)\ BHCl_2}$

(3) $\text{(α-蒎烯,}CH_3\text{)} \xrightarrow[(2)\ H_2NOSO_3H]{(1)\ BH_3,\ THF}$

(4) $\text{4-乙烯基环己烯}\ (HC{=}CH_2) \xrightarrow[(2)\ I_2,\ NaOH]{(1)\ (Sia)_2BH}$

2.5.3　炔烃的硼氢化反应和官能团转变

炔烃与烯烃一样也易发生硼氢化反应。炔烃与硼烷反应常形成复杂的混合物。二取代硼烷，如$(Sia)_2BH$、9-BBN 和邻苯二酚硼烷与炔烃的硼氢化反应可得到单硼氢化产物或双硼氢化产物，它们可以转变为烯烃、醛酮、羧酸、卤代烃等各类化合物。

（1）转变为烯烃：

非末端炔烃与二取代硼烷发生硼氢化反应后用酸处理可以转变为（Z)-烯烃。例如：

$$PhC{\equiv}CPh + (Sia)_2BH \xrightarrow{THF} (Z)\text{-}Ph(H)C{=}C(Ph)B(Sia)_2 \xrightarrow{CH_3CO_2H} (Z)\text{-}PhCH{=}CHPh$$

$$(Z)\text{-}Ph(H)C{=}C(Ph)B(Sia)_2 \xrightarrow{CH_3CO_2D} (Z)\text{-}Ph(H)C{=}C(Ph)D$$

（2）转变为醛、酮：

炔烃与二取代硼烷发生硼氢化反应后用过氧化氢氧化形成烯醇，烯醇互变异构为醛酮。例如：

$$H_3C(H_2C)_5C{\equiv}CH + (Sia)_2BH \xrightarrow{THF} H_3C(H_2C)_5CH{=}CHB(Sia)_2 \xrightarrow[NaOH]{H_2O_2} [H_3C(H_2C)_5CH{=}CHOH] \longrightarrow H_3C(H_2C)_5{-}CH_2CHO \quad (70\%)$$

（3）转变为羧酸：

末端炔烃与二取代硼烷发生硼氢化反应后用过氧酸氧化可转变为羧酸。例如：

$$\underset{\text{末端炔烃}}{H_3C(H_2C)_4C{\equiv}CH} \xrightarrow[THF]{(C_6H_{11})_2BH} H_3C(H_2C)_5HC[B(C_6H_{11})_2]_2 \xrightarrow{MCPBA} \underset{(96\%)}{CH_3(CH_2)_5COOH}$$

（4）转变为乙烯式卤代烃：

乙烯式硼烷可与溴发生反式加成，反应产物经反式消去得到与反应物构型相反的烯烃产物。反应机理如下：

$$L_2B(R)C{=}C(H)R \xrightarrow{Br_2} L_2B(Br)(R)C{-}C(H)(R)Br \equiv R(Br)(L_2B)C{-}C(H)(R)Br \longrightarrow R(Br)C{=}C(H)R$$

但是末端炔烃与邻苯二酚硼烷(catecholborane)发生硼氢化反应得到的 *E*-构型产物，经水解并用卤素(Br_2 或 I_2)处理后所得乙烯式卤代烃的构型仍为 *E*-构型。例如：

$$H_3C(H_2C)_5C\equiv CH + \text{catecholborane (C}_6\text{H}_4\text{O}_2\text{BH)} \xrightarrow{THF} (E)\text{-}H_3C(H_2C)_5CH{=}CH\text{-B(O}_2\text{C}_6\text{H}_4)$$

$$\xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus}} (E)\text{-}H_3C(H_2C)_5CH{=}CH\text{-}B(OH)_2 \xrightarrow{Br_2} (E)\text{-}H_3C(H_2C)_5CH{=}CHBr \quad (82\%)$$

用二卤代硼烷为硼氢化试剂，也可将末端炔烃转变为 *E*-构型的乙烯式卤代烃。例如：

$$RC\equiv CH \xrightarrow{Br_2BH} Br_2B(H)C{=}C(H)R \xrightarrow[(2)\ I_2]{(1)\ OH^{\ominus},\ H_2O} I(H)C{=}C(H)R$$

2.6　通过消去反应的官能团变换

单官能团或双官能团化合物分子内失去两个原子或基团形成碳碳双键或叁键的反应称为消去反应。消去反应形成的碳碳重键又可以通过加成反应转变成各种官能团，也可以通过还原形成新的碳碳单键，因此消去反应是实现官能团互相转变的重要方法。如果被消去的两个原子或基团分别在相邻或相间的两个碳原子上，则相应叫做 β-消去(1,2-消去)反应或 γ-消去(1,3-消去)反应。在 β-消去反应中，被消去的其中一个原子常是氢原子。反应通式如下：

$$E\text{-}C\text{-}C\text{-}L \xrightarrow{1,2\text{-消去}} >C{=}C< + EL$$

$$E\text{-}C\text{-}C\text{-}C\text{-}L \xrightarrow{1,3\text{-消去}} E{=}C< + >C{=}C< + L:$$

2.6.1　1,2-消去反应

β-消去反应一般可以分为两类：一类是按 E1、E2 和 E1cB 机理进行的离子型消去反应，反应一般在溶剂中在酸、碱或金属氧化物、金属盐等催化下进行，

如酸催化下醇分子内的脱水、碱性条件下卤代烃消去卤化氢、季铵盐和锍盐在强碱性条件下的消去反应等；另一类是按环状过渡态协同机理进行的热解消去(pyrolytic elimination)反应，反应不需要酸、碱催化，可以在无溶剂条件下进行，也可以在高沸点溶剂中进行，如羧酸酯、黄原酸酯和氧化胺等的热解消去反应。

1. 离子型 β-消去反应

1）醇的消去反应

酸或路易斯酸催化醇分子内脱水反应一般按 E1 或 E2 机理进行，反应的主要产物是碳碳双键上烃基最多的烯烃(Saytzeff 规则)。如果形成的双键与芳环或羰基共轭，则优先生成共轭产物。按 E1 机理进行的反应常有重排产物和取代产物生成。按 E2 机理进行的反应，要求被消去的基团共平面并处于反位，因而反应的立体化学是反式消去。例如：

$$H_3C(H_2C)_5CH_2C(OH)(CH_3)_2 \xrightarrow[25\ ^\circ C,\ CH_2Cl_2]{BF_3,\ Et_2O} H_3C(H_2C)_5CH{=}C(CH_3)_2 \quad (90\%)$$

2）卤代烃和磺酸酯的消去反应

卤代烃和磺酸酯的消去反应在碱性条件下进行，反应机理、反应的区域选择性、反应的立体化学与醇脱水的反应类似。例如：

$$HC{\equiv}C{-}CH_2{-}CH(Cl)(CH_2)_8CO_2CH_3 \xrightarrow[90\ ^\circ C]{DBU,PhMe} HC{\equiv}C{-}CH{=}CH(CH_2)_8CO_2CH_3 \quad (85\%)$$

DBN, PhH / Δ　(60%)

DBU / PhMe / 25 ℃　(82%)

DBN　　DBU

DBN 和 DBU 是具有较大的立体障碍的非亲核性强碱，在消去反应中使用可

以避免亲核取代和重排反应等副反应。

3）邻二卤代烃的消去反应

邻二卤代物在锌存在下脱卤一般按 E2 机理进行，反式消去卤素生成烯烃，反应中没有重排和异构化等副反应发生，常用于碳碳双键的保护和烯烃的提纯。例如：

一些低价金属盐如二价钛盐、钒盐也可使邻二卤代物高产率地生成烯烃。

4）β-卤代醇的消去反应

β-卤代醇在一些路易斯酸或金属盐存在下，按 E2 机理可反式消去次卤酸生成烯烃。此反应可立体选择性地合成一定构型的多取代烯烃，其中 β-碘代醇产率最高。例如：3-氯-2-丁酮与格利雅试剂按 Cram 规则（见第 9 章，从立体位阻较小的一边进攻羰基碳）发生亲核加成形成 β-氯代醇。为了提高消去反应的产率，使其通过环氧化物后转变为 β-碘代醇，后者反式消去得到（*E*）-3-甲基-2-戊烯。反应式如下：

5）季铵碱和锍碱的消去反应

季铵盐和锍盐在强碱性条件下发生消去反应按 E1cB 机理进行，反应的主要产物是碳碳双键上烃基最少的烯烃（Hofmann 消去反应规则）。例如：

(1) AgO, H_2O (2) NaOH, MeOH △ (72%)

$CH_3CH_2CHCH_3$ ($\overset{\oplus}{S}(CH_3)_2$) $\xrightarrow[C_2H_5OH,\ \triangle]{C_2H_5ONa}$ $CH_2{=}CHCH_2CH_3$ (74%)

季铵碱的热解消去反应常用于含氮杂环化合物和生物碱的结构测定中。

问题 2.11　写出下列反应的产物：

(1) $(H_3C)_2HC$—(Br)(CH₃)环己烷—CH_3 $\xrightarrow[\triangle]{t\text{-BuOK},\ t\text{-BuOH}}$

(2) $(H_3C)_3C$—环己烷—OTs $\xrightarrow[\triangle]{C_2H_5ONa,\ C_2H_5OH}$

(3) $ClCH_2CH_2\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2CH_2CH_3\ \overset{\ominus}{O}H$ $\xrightarrow{\triangle}$

(4) NMe 桥环酮 $\xrightarrow{(1)\ CH_3I;\ (2)\ Ag_2O,\ H_2O;\ (3)\ \triangle}$

6）砜和亚砜消去反应

具有 β-氢的砜和亚砜在强碱作用下或较高温度下也能发生消去反应生成烯烃。例如：

$K_2S_2O_8$, CH_3OH；NaH, $C_6H_5CH_3$, △ (98%)

△ (88%)

7）磺酰腙的消去反应

脂肪族醛酮与对甲苯磺酰肼作用易得到磺酰腙，后者在强碱（如 NaH、$NaNH_2$、n-BuLi、LDA 等）作用下消去生成烯烃，这一反应叫做 Shapiro 反应。Shapiro 反应条件温和，碳架不会重排。这一反应提供了将醛酮的羰基转变为烯键的方法。磺酰腙的消去反应的机理如下：

反应的第一步是磺酰腙在两当量强碱作用下生成其共轭碱（conjugate base），这与 E1cB 机理类似。例如：

2. β-热消去反应

1）羧酸酯、黄原酸酯和叔胺氧化物的热解消去反应

β-热消去反应不需要酸、碱催化，也无需在溶剂中反应。常见的热解消去反应包括羧酸酯、黄原酸酯和叔胺氧化物热解消去。反应按环状过渡态协同机理进行，顺式消去，主要生成 Hofmann 烯烃：

羧酸酯

黄原酸酯

叔胺氧化物

醇在酸性溶液中发生消去反应容易引起碳架的重排，把它变成羧酸酯或黄原酸酯，然后热消去就没有这个缺点。羧酸酯的热消去反应需要相当高的温度。例如：

(47%)

黄原酸酯热消去的反应叫做 Chugaev 消去反应，反应温度为 100～200 ℃。该反应的缺点是常掺杂含硫杂质。黄原酸酯由醇、二硫化碳和烃化剂制备。反应通式如下：

$$\mathrm{RONa} \xrightarrow{\mathrm{CS_2}} \mathrm{RO{-}C({=}S){-}SNa} \xrightarrow{\mathrm{CH_3I}} \mathrm{RO{-}C({=}S){-}SCH_3}$$

黄原酸酯

例如：

Ene 反应请参见 9.3.6 节。

叔胺氧化物的热消去反应叫做 Cope 消去反应，可以在较温和的条件(100～150 ℃)下生成烯烃。例如：

2）Burgess 脱水反应

仲醇和叔醇和 Burgess 试剂（methoxycarbonylsulfamoyl triethylammonium，BR）作用生成的氨基磺酸酯（sulfamate）和黄原酸酯一样，经热解发生顺式消去反应得到 Hofmann 烯烃。Burgess 脱水反应的优点是反应条件温和，在中性介质中进行，可以避免醇在酸性条件下脱水时发生重排等副反应。反应机理如下：

氨基磺酸酯

$$BR = Et_3\overset{\oplus}{N}-SO_2-\overset{\ominus}{N}COOMe$$

例如：

(1) BR (2) △ (73%)

Burgess 试剂与酰胺或肟作用能脱水生成腈，与 *N*-甲酰胺作用能脱水生成异腈。

3）邻二醇的消去反应

邻二醇与原甲酸酯通过酯交换形成的环原甲酸酯的热解；邻二醇与 *N*，*N*′-二咪唑基硫代甲酮形成的环状硫代碳酸酯在亚磷酸酯或三苯基膦存在下热解消去，生成立体专一性的烯烃：

$HC(OEt)_3$ △ ; $(Im)_2CS$ $(RO)_3P$ △

$(Im)_2CS$ =

例如：

3. 其他 1,2-消去反应

1）邻二甲酸的氧化脱羧

邻二甲酸在氧气存在下与四乙酸铅作用或在光照下发生顺式消去反应生成烯烃。例如：

环状邻二甲酸容易从 Diels-Alder 反应制备，因而该方法特别适用于合成环烯烃。

2）环氧乙烷衍生物脱氧

环氧乙烷衍生物在三烃基膦或低价金属试剂存在下脱氧形成烯烃。例如：

问题 2.12　写出下列反应的产物：

(4) [结构式] $\xrightarrow[(2)LDA]{(1)\ TsNHNH_2}$

2.6.2 1,3-消去反应

1. Grob 碎片化反应

具有未共用电子对的给电子基团 D(羟基、氨基等)和离去基团 L(磺酸酯、卤素等)相隔三个碳原子时易发生1,3-消去反应,生成烯烃和羰基或亚氨基化合物。这一反应称作 Grob 碎片化(fragmentation)反应。反应通式如下:

$$\ddot{D}-CH_2-CH_2-CH_2-L \longrightarrow H_2C{=}D + H_2C{=}CH_2 + L^{\ominus}$$

$$H\ddot{O}-CH_2-CH_2-CH_2-L \longrightarrow H_2C{=}O + H_2C{=}CH_2 + L^{\ominus}$$

$$-\ddot{N}-CH_2-CH_2-CH_2-L \longrightarrow H_2C{=}\overset{\oplus}{N} + H_2C{=}CH_2 + L^{\ominus}$$

$$L{=}X, TsO, H_3O^{\oplus}$$

例如:

$$HO-C(Me)_2-C(Me)_2-C(Me)_2-OH \xrightarrow{H_2SO_4} HO-C(Me)_2-C(Me)_2-C(Me)_2-\overset{\oplus}{O}H_2 \longrightarrow (CH_3)_2C{=}O + (CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2 + H_2O$$

[溴代奎宁环] $\xrightarrow{\triangle}$ [4-亚甲基-1-亚甲基哌啶鎓] $Br^{\ominus}$ (65%)

2. β-取代羧酸脱羧

β-羰基羧酸、β-卤代羧酸和环氧羧酸等 β-取代羧酸的脱羧也可以看做是1,3-消去反应。如下所示:

$$HO-C(=O)-CH_2-CH_2-X \longrightarrow O=C=O + H_2C=CH_2 + X^{\ominus}$$

$$HO-C(=O)-CH_2-C(R)=O \longrightarrow O=C=O + H_3C-C(R)=O\ [H_2C=C(R)-OH]$$

具体的实例是熟知的 β-酮酸酯和取代丙二酸酯的水解脱羧反应。

COOEt / COOEt —NaOEt, EtOH; Br (72 %)→ COOEt / COOEt —(1) 5% NaOH (2) HCl (99 %)→

COOH / COOH —△ (94%)→ COOH + CO_2

COOMe, =O, O, Me —LiCl, DMSO, △→ O, =O, Me (78%)

除了以上消去反应外，形成碳碳双键的方法还有 McMurry 反应(第 3 章)、Wittig 反应(第 5 章)、Peterson 反应(第 5 章)、烯烃复分解反应(olefin metathesis)(第 6 章)等反应。

习　题

写出下列反应的产物：

(1) Cl, F, NO_2 + H_2N, CH_3, O, OCH_3 —NEt_3→ —Ni/H_2→

(2) HO, O, NH —MsCl, NEt_3→ —(1) $H_3C-C(=O)SK$ (2) $H_3O^{\oplus}$→

(3) TMSO, N, OH, O, O + O, NH, O —(1) Ph_3P, DEAD (2) NH_2NH_2→

(4) HS, NH, COOH —(1) $(CH_3CO)_2O$ (2) $(COCl)_2$→ —NH_2→

(5) (phenylglycine: H_2N, OH, O) $\xrightarrow[NEt_3]{Boc_2O}$ $\xrightarrow[DCC,\ HOBT]{PhCH_2CH_2NHCH_3}$ $\xrightarrow{HCl}$

(6) (HO, O, O; H N, S) + (NH$_2$, N) $\xrightarrow{CDI}$

(7) Boc–N(pyrrolidine)–OH + HO–C_6H_4–CO–CO–O–CH_3 $\xrightarrow[Ph_3P]{DEAD}$ $\xrightarrow[Ph_3P,\ DBU]{NC–C_6H_4–CH_2Br}$

(8) (azetidine: OH, N, Boc) $\xrightarrow{TsCl}$ $\xrightarrow[KOH]{HO–C_6H_4–Cl}$

(9) H_2N, O, OH, $CONH_2$ + (phthalimide: O, O, N–COOEt) $\xrightarrow{\Delta}$ $\xrightarrow{CDI}$

(10) (CH_2CH_2COOEt; H–C–CH_3, NH_2; N–$COCH_3$) $\xrightarrow[(2)\ CH_3ONa\ \Delta]{(1)\ CH_3I}$

(11) (F, CH_3, OH) $\xrightarrow[Ph_3P]{CBr_4}$

(12) (HO, O, $COOCH_3$, OCH_3) + (H_3C, CH_3, NH_2, N) $\xrightarrow[NEt_3]{CCl_4,\ Ph_3P}$

(13) $\xrightarrow[\text{(2) } H_2O_2]{\text{(1) NaH, PhSeCl}}$ $\xrightarrow{\text{HCl}}$

(14) $\xrightarrow[\text{(2) } CH_2{=}CHCH_2COOCH_3]{\text{(1) thexyl-}BH_2}$ $\xrightarrow[\text{(2) } H_2O_2,\ OH^{\ominus}]{\text{(1) CO}}$

第 3 章　官能团的互相转变——氧化和还原反应

氧化和还原反应是官能团互相转变的重要反应。本章从主要的氧化剂和还原剂出发，介绍有机化合物中官能团的氧化和还原反应。

3.1　氧化和还原的概念

在无机化学中，原子或离子失去电子叫做氧化，得到电子叫做还原。原子的氧化数(oxidation numbers）为零,如果失去或得到 n 个电子，其氧化数分别为 $+n$ 或 $-n$。有机化合物是由共价键构成的含碳的化合物。共价键是由两个原子共用一对电子形成的，任何一个原子都没有失去或得到整个电子对。在共价键 A—B 中，成键电子对靠近电负性大的原子。因此在计算氧化数时，电负性大的原子的氧化数为负值，电负性小的原子的氧化数为正值。

计算有机化合物中碳原子的氧化数的方法为：碳原子与碳原子相连接时，其氧化数为零；碳原子与一个氢原子相连接时，其氧化数为 -1；碳原子以单键、双键或叁键与 O、N、S、X 等杂原子相连接时，其氧化数为分别为 $+1$、$+2$ 或 $+3$；它们的和就是该碳原子总的氧化数。例如：

$$H_3C-CH_3 \quad (-3,\ -3)$$

$$H_2C=CH_2 \quad (-2,\ -2)$$

$$H-C\equiv C-H \quad (-1,\ -1)$$

$$H_3C-CH_2-OH \quad (-3,\ -1)$$

$$H_3C-CH=O \quad (-3,\ +1)$$

$$H_3C-C(=O)-OH \quad (-3,\ +3)$$

问题 3.1　计算下列化合物中碳原子的氧化数：

R_3COH，RCHO，RCH_2Cl，RCOR，RCN

广义的氧化还原反应是指有机化合物中反应部位原子的氧化数增加或减少的

反应，氧化数增加的为氧化，氧化数减少的为还原。例如：

氧化：

$$2\,H_2C{=}CH_2 + O_2 \longrightarrow 2\ H_2C\overset{O}{\diagup\diagdown}CH_2$$

$$\text{环己烷} \longrightarrow \text{苯} + 3\,H_2$$

还原：

$$RHC\overset{O}{\diagup\diagdown}CHR + Ph_3P \longrightarrow RHC{=}CHR + (C_6H_5)_3P{=}O$$

$$RHC{=}CH_2 + H_2 \longrightarrow RCH_2CH_3$$

书写有机反应式，一般不需要配平，但实际工作中计算应加多少氧化剂或还原剂时，仍需要配平反应方程式。有机化合物的氧化还原反应可以根据反应物和试剂中有关原子氧化数的变化进行配平。例如：

$$RCH_2OH + MnO_4^{\ominus} \longrightarrow R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}OH + MnO_2 + OH^{\ominus}$$

	RCH_2OH	$MnO_4^{\ominus}$	$RCOOH$	MnO_2
氧化数	−1	+7	+3	+4
氧化数变化			+4	−3

在氧化还原中氧化数的增加和减少数值应相等，因此 $RCOO^{\ominus}$ 和 RCH_2OH 的系数为3，MnO_2 和 $MnO_4^{\ominus}$ 的系数为4。

$$3RCH_2OH + 4MnO_4^{\ominus} \longrightarrow 3RCOO^{\ominus} + 4MnO_2 + OH^{\ominus}$$

反应方程式两边的负离子所带负电荷数目应相等，因此 $OH^{\ominus}$ 的系数为1。加上反应中生成的水配平方程式两边氧原子和氢原子的数目。

$$3RCH_2OH + 4MnO_4^{\ominus} \longrightarrow 3RCOO^{\ominus} + 4MnO_2 + OH^{\ominus} + 4H_2O$$

问题3.2　配平下列反应方程式：

(1) $RCH_2OH + CrO_3 + H^{\oplus} \longrightarrow RCH{=}O + Cr^{3\oplus}$

(2) $RHC{=}CHR + CrO_3 + H^{\oplus} \longrightarrow RCOOH + Cr^{3\oplus}$

有机化合物的氧化还原反应主要发生在官能团和α-碳上。氧化剂种类主要有高价金属氧化物及其盐(如 $KMnO_4$、CrO_3 等)、有机过氧酸(如 CH_3CO_3H、*m*-$ClC_6H_4CO_3H$ 等)、有机氧化剂(如2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌、二甲亚砜加草酰氯等)、氧气和臭氧等。还原剂种类主要有氢气(催化加氢反应)、金属氢化物(如 $NaBH_4$、$LiAlH_4$、AlH_3 等)、活泼金属(如Li、Na、K等)、非金属还原剂(如

Ph_3P、H_2NNH_2 等)。本章从主要的氧化剂和还原剂出发，介绍有机化合物的氧化和还原反应。

3.2　氧化反应

3.2.1　催化氧化和催化脱氢

催化氧化是用氧气或空气在催化剂存在下对有机化合物进行氧化反应。常用的催化剂为铂、钯、镍、铜、银等金属或铬、钒、锌等金属的氧化物及铁、钴、锰等的盐类。催化氧化在工业上已经被用来生产大量的有机产品，如在金属银催化下用空气氧化乙烯为环氧乙烷，在五氧化二钒催化下萘被氧化为苯酐等。在氯化钯、氯化铜存在下，通空气将烯烃氧化成醛或酮的过程称为 Wacker 氧化反应。双键在末端的烯烃氧化成甲基酮。例如：

铂作催化剂的催化氧化有相当高的区域选择性。伯羟基比仲羟基易氧化，在碱性或中性条件下伯羟基被氧化为羧酸，例如：

催化脱氢是催化氢化的逆过程。铂、钯、铑等金属也是用于催化脱氢的催化剂。催化脱氢常使被脱氢物的蒸气通过 300～500℃的催化剂或在催化剂存在下在高沸点的溶剂中进行。在催化脱氢时，某些官能团(如卤素)同时被氢解。

例如：

硫和硒也可用于某些化合物的脱氢。例如：

3.2.2　高价金属氧化物和盐

1. 高锰酸盐、四氧化锇、活性二氧化锰

1）高锰酸盐

高锰酸盐(如 $KMnO_4$) 在中性或碱性介质中进行氧化时,锰原子由＋7 价降为＋4 价，生成二氧化锰沉淀。在强酸性介质中进行氧化时，锰原子由＋7 价降到＋2 价，生成溶于水的锰盐。高锰酸钾在丙酮、乙酸中有一定的溶解度，因此可以在这些溶剂或是它们与水的混合溶剂中进行氧化。高锰酸钾不溶于如苯、二氯甲烷等非极性溶剂，因此常在反应介质(如苯-水) 中加入冠醚或季铵盐(如 $PhCH_2N^{\oplus}Et_3Cl^{\ominus}$)、季鏻盐(如 $C_{16}H_{33}P^{\oplus}Bu_3Br^{\ominus}$) 等相转移催化剂(phase-transfer catalyst，PTC),提高高锰酸钾在有机溶剂中的溶解度，促进氧化反应的进行。

高锰酸钾是强氧化剂，能使许多官能团或 α-碳氧化。芳环上有氨基或羟基时，芳环被氧化。例如：

因此芳环上有氨基或羟基时，应先进行官能团保护，才能使用 $KMnO_4$ 氧化剂。

伯醇一般被氧化为羧酸，仲醇被氧化为酮。例如：

$\xrightarrow[CH_3COOH]{KMnO_4}$ (92%)

$KMnO_4$ 的酸性溶液氧化烯键时，双键断裂生成羧酸或酮。例如：

$\xrightarrow[18\text{-冠-}6,\ C_6H_6]{KMnO_4}$ H_3C—CO—… —C(=O)—OH (80%)

在乙酐溶剂中或在相转移催化剂条件下，烯键常被高锰酸钾氧化成邻二酮。例如：

$\xrightarrow[PhCH_2\overset{\oplus}{N}Et_3\overset{\ominus}{Cl}]{KMnO_4,\ CH_2Cl_2,\ H_2O}$ (69%)

稀、冷的高锰酸钾溶液能氧化烯键为顺式邻位二醇，中间产物是环状的高锰酸的酯。例如：

$\xrightarrow[H_2O,\ t\text{-}BuOH]{KMnO_4}$ (66%)

2）四氧化锇

四氧化锇（OsO_4）与烯键的反应与稀、冷的高锰酸钾相似，中间产物是环状的锇酸酯，经还原水解得到顺式二醇产物。例如：

$\xrightarrow[(2)Na_2SO_3,\ H_2O]{(1)OsO_4,Py}$ 8 : 1

四氧化锇价格昂贵且有剧毒，使用计量的四氧化锇的反应的应用受到限制。因此一般将过氧化氢、叔丁基过氧化氢、*N*-甲基吗啉-*N*-氧化物（NMO）等氧化剂分别与四氧化锇（催化量）组成共氧化剂。催化量四氧化锇与烯键反应后被还原为低价的锇酸，然后被氧化剂氧化成四氧化锇再参与反应。由于四氧化锇可以不断再生，所以用催化量的四氧化锇就可以使氧化反应顺利进行。四氧化锇能溶于

大多数有机溶剂，反应一般可在四氢呋喃、丙酮等有机溶剂中进行。例如：

OsO_4, NMO; CH_3COCH_3/H_2O　(87%)

3）活性二氧化锰

普通的二氧化锰几乎没有氧化活性。由高锰酸钾和硫酸锰溶液在一定条件下制得的活性二氧化锰是一种温和的选择性氧化剂，它的反应与制备的条件与 pH、温度等有关，据测定其结构式如下：

活性二氧化锰能在室温下将烯丙式醇氧化为相应的醛酮，反应常在丙酮、乙腈或烃类溶剂中进行。例如：

MnO_2, CH_3COCH_3; 25 ℃, 5 h　(94%)

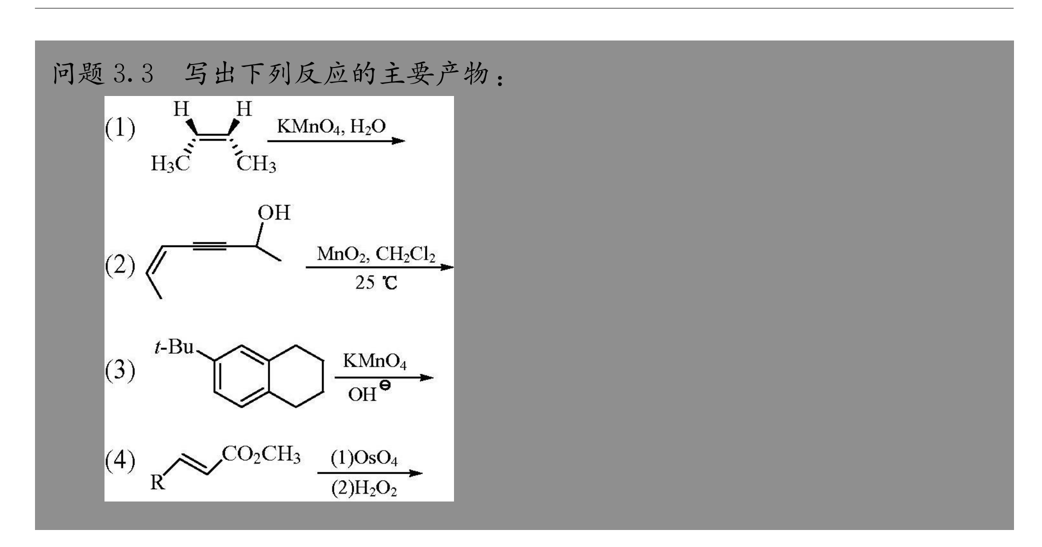
MnO_2, 石油醚; 6 h, 25 ℃　(80%)

活性二氧化锰也氧化顺式的邻二醇为相应的醛酮。例如：

MnO_2, CH_2Cl_2; 25 ℃, 1 h　(90%)

活性二氧化锰也用于脱氢形成芳环。例如：

MnO_2, C_6H_6; 25 ℃, 5 h　(93%)



2. 铬酸和三氧化铬

铬酸与重铬酸在溶液中形成动态平衡：在稀溶液中以铬酸为主，在浓溶液中则以重铬酸为主。三氧化铬是铬酸的酐，将浓硫酸加入重铬酸钠饱和水溶液中，滤出红色晶体干燥后即得铬酐。铬酸和铬酐中的铬原子都是＋6价，所以统称为 Cr(Ⅵ) 氧化剂。Cr(Ⅵ) 氧化剂有许多品种，常用的有重铬酸钾（钠）的稀硫酸溶液（$K_2Cr_2O_7$-H_2SO_4）；三氧化铬溶于稀硫酸的溶液（Jones 试剂，CrO_3-H_2SO_4）；三氧化铬加入吡啶形成红色晶体（Collins 试剂，$C_5H_5N \cdot 1/2CrO_3$）；三氧化铬加入吡啶盐酸中形成橙黄色晶体（pyridinium chlorochromate，PCC，$C_5H_5N^{\oplus}$-HCl-$CrO_3^{\ominus}$）；重铬酸吡啶盐亮橙色晶体[pyridinium dichromate，PDC，$(C_5H_5N^{\oplus}H)_2Cr_2O_7^{2\ominus}$]。

铬酸是强氧化剂，氧化性能类似于高锰酸盐。Jones 试剂则是选择性氧化剂，能将烯丙式醇氧化为相应的酮（Jones 氧化反应）。例如：

$$CH_2{=}CH{-}CH(OH){-}CO_2CH_3 \xrightarrow[CH_2Cl_2]{\text{Jones试剂}} CH_2{=}CH{-}CO{-}CO_2CH_3 \quad (65\%)$$

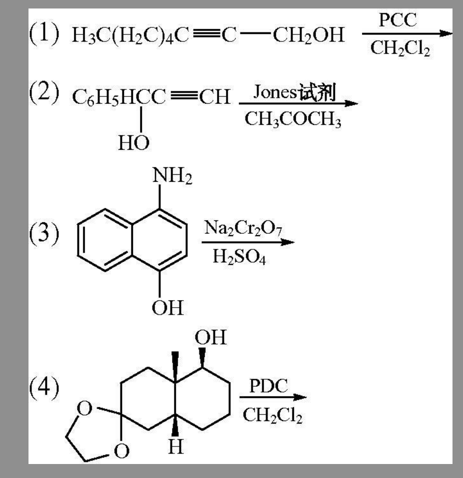
Collins 试剂、PCC 和 PDC 试剂可溶于二氯甲烷、氯仿、乙腈、DMF 等有机溶剂中，它们都是温和的选择性氧化剂，能将伯醇氧化成醛，仲醇氧化成酮，碳碳双键不受影响。例如：

$$\text{(OH)} \xrightarrow{PCC} \text{(O)} \quad (93\%)$$

问题 3.4 填充下面表格：

项目	$K_2Cr_2O_7/H_2SO_4$	Jones试剂	Collins试剂	PCC	PDC
$R^1R^2CHOH \longrightarrow R^1R^2C{=}O$					
$RCH_2OH \longrightarrow RCHO$					
$RCH_2OH \longrightarrow RCOOH$					

问题 3.5 写出下列反应的主要产物：



3. 高碘酸钠和四乙酸铅

邻位二醇用高碘酸钠或四乙酸铅（LTA）氧化，碳链在羟基所在的两个碳原子之间破裂。高碘酸钠中的碘原子从＋7 价降到＋5 价，四乙酸铅中的铅原子从＋4 价降到＋2 价。例如：

含下列结构单元的化合物与高碘酸钠或四乙酸铅作用，碳链也会破裂：

在催化量的四氧化锇或催化量的高锰酸钾存在下，烯键被高碘酸钠氧化为相应的醛、酮或相应的酮和羧酸。例如：

邻二羧酸与四乙酸铅作用易发生氧化脱羧反应。例如：

问题 3.6　写出下列反应的主要产物：

(3) LTA, C_6H_6, Py

4. 氧化硒、硝酸铈铵

二氧化硒(SeO_2)是选择性氧化剂，它将烯烃氧化为烯丙式醇。当化合物中有多个烯丙基存在时，优先氧化双键上取代基较多一端的烯丙基。例如：

$$(H_3C)_2C{=}CHCH_3 \xrightarrow[\text{二噁烷}]{SeO_2} HOH_2C(H_3C)C{=}CHCH_3$$

二氧化硒过量时，氧化烯烃、烯丙式醇为烯丙式醛酮。例如：

$$H_3CHC{=}C(CH_3){-}CH_2OH \xrightarrow[\text{二噁烷}]{SeO_2} H_3CHC{=}C(CH_3){-}CHO \quad (62\%)$$

二氧化硒也氧化醛酮羰基的 α-甲基或亚甲基为羰基。例如：

SeO_2，二噁烷/H_2O (80%)

反应中，二氧化硒还原成硒沉淀析出。回收后经浓硝酸氧化后的二氧化硒可以重复使用。但由于二氧化硒有剧毒，它的使用受到限制。

在亚硝酸甲酯或亚硝酸异戊酯等试剂存在下，羰基的 α-甲基或亚甲基发生亚硝化并互变异构成肟，经水解也可得到邻二羰基化合物。例如：

$$C_6H_5COCH_2CH_3 \xrightarrow[HCl]{CH_3ONO} C_6H_5CO{-}CH(NO){-}CH_3 \xrightarrow{\text{互变异构}} C_6H_5CO{-}C({=}N{-}OH){-}CH_3$$

$$\xrightarrow{H_3O^{\oplus}} C_6H_5CO{-}CO{-}CH_3 \quad (70\%)$$

硝酸铈铵[$Ce(NH_4)_2(NO_3)_6$，CAN]在酸性介质中是温和的氧化剂。例如，在高氯酸存在下，甲苯用硝酸铈铵氧化可得苯甲醛。多甲基芳烃在较低温度下氧化时仅一个甲基氧化为醛，较高温度时醛基继续氧化为羧酸。例如：

$$\text{邻二甲苯} \xrightarrow[50\ ℃]{CAN/HClO_4} \text{邻甲基苯甲醛} \xrightarrow[>120\ ℃]{CAN/HClO_4} \text{邻甲基苯甲酸}$$

苄基的亚甲基被氧化成相应的酮。例如：

$$\text{四氢萘} \xrightarrow[30\ ℃]{CAN/HClO_4} \text{α-四氢萘酮}\quad(85\%)$$

硝酸铈铵氧化机理是电子转移过程。氧化机理如下：

$$ArCH_3 + Ce^{4\oplus} \longrightarrow Ar\dot{C}H_2 + Ce^{3\oplus} + H^{\oplus}$$

$$Ar\dot{C}H_2 + H_2O + Ce^{4\oplus} \longrightarrow ArCH_2OH + Ce^{3\oplus} + H^{\oplus}$$

$$ArCH_2OH + 2Ce^{4\oplus} \longrightarrow ArCHO + 2Ce^{3\oplus} + 2H^{\oplus}$$

在弱碱条件下，硝酸铈铵或过碳酸钠（SPC）能将脂肪族硝基转变为羰基。例如：

$$\text{硝基环醚酮} \xrightarrow[Et_3N]{CAN\text{或}SPC} \text{环醚二酮}\quad(77\%)$$

问题 3.7　脂肪族第一和第二硝基化合物的盐用 50% 的 H_2SO_4 水解时转变成相应的醛酮的反应称作 Nef 反应。反应式如下：

$$RR'C{=}N^{\oplus}(O^{\ominus})O^{\ominus} \xrightarrow{H^{\oplus}} [RR'C{=}N^{\oplus}(O^{\ominus})OH] \xrightarrow{H_2O} RR'C{=}O$$

试写出下面反应的产物：

$$H_3CH_2CH_2C{-}NO_2 + H_3COCHC{=}CH_2 \xrightarrow{OH^{\ominus}} H_3CH_2CHC(NO_2){-}CH_2CH_2COCH_3 \xrightarrow[H_2O\ (\text{或}TiCl_3/H_2O)]{H_2SO_4}$$

3.2.3 有机氧化剂

常用的有机氧化剂有有机过氧酸、二甲亚砜、异丙醇铝、醌类化合物、高碘酸酯（Dess-Martin 试剂）、*N*-甲基吗啉-*N*-氧化物（*N*-methylmorpholine-*N*-oxide，NMO）等。

1. 有机过氧酸氧化

有机过氧酸是重要的氧化剂之一，氧化烯烃为环氧化合物，转变酮为酯类化合物。常用的有机过氧酸有过氧乙酸(CH_3CO_3H)、过氧三氟乙酸(F_3CCO_3H)、过氧苯甲酸($C_6H_5CO_3H$，PBA)、过氧间氯苯甲酸(m-$ClC_6H_4CO_3H$，m-CPBA 或 MCPBA)。一般有机过氧酸不稳定，要在低温下储备或在制备后立即使用。过氧间氯苯甲酸是晶体，熔点为 92～94℃，比较稳定，可以在室温下储存。过氧酸可形成五元环状分子内氢键：

R—C(=O…H)—O—O

因而其酸性比相应的羧酸弱。

过氧酸的氧化能力与其酸性的强弱成正比：

$$CF_3CO_3H > p\text{-}NO_2C_6H_4CO_3H > m\text{-}ClC_6H_4CO_3H > C_6H_5CO_3H > CH_3CO_3H$$

有机过氧酸一般用过氧化氢氧化相应的羧酸得到。例如：

H_2O_2，15~25 ℃

间氯苯甲酸　→　过氧间氯苯甲酸

过氧酸与烯键环氧化反应是亲电性反应，因此碳碳双键上的烷基越多，环氧化反应速率越大。当分子中有两个烯键时，优先环氧化碳碳双键上烷基多的烯键。例如：

m-CPBA, CH_2Cl_2；25 ℃, 15 min, 90%

(86%)　+　(4%)

烯烃与过氧酸作用生成环氧化合物。烯烃的环氧化常受空间位阻的影响，过氧酸一般从位阻小的一边接近双键。例如：

PBA，CH_2Cl_2

(94%)　+　(6%)

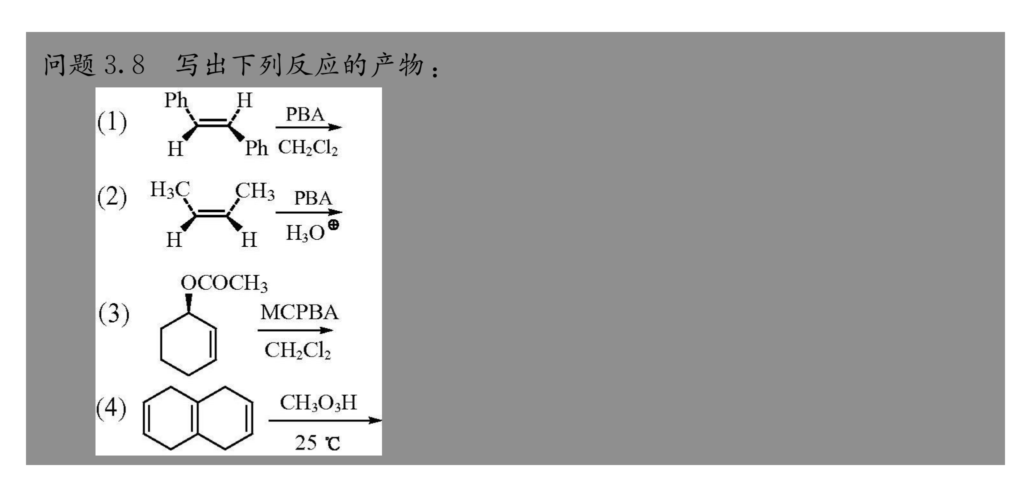
烯丙式醇用过氧酸氧化时，由于醇羟基和过氧酸之间形成氢键，使过氧酸的亲电性氧原子在与羟基同一边接近烯键，因而生成的产物为 *syn* 式。

例如：

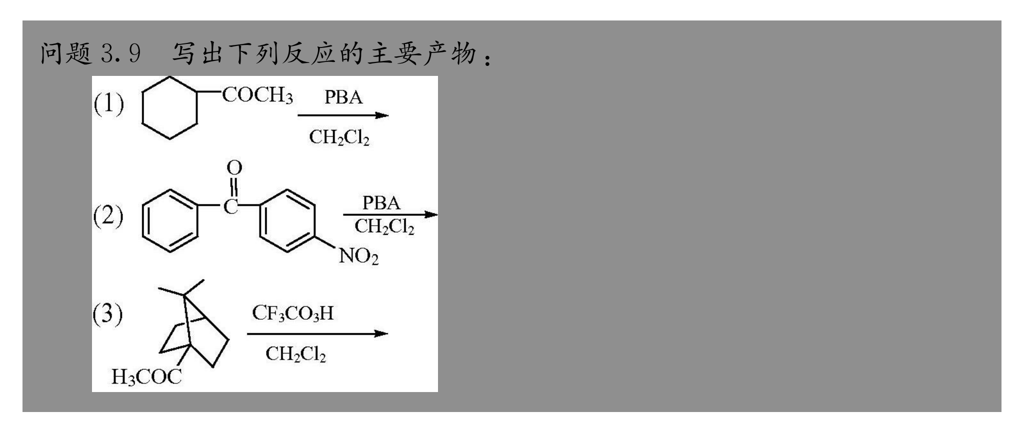
除间氯过氧苯甲酸外，其余的过氧酸如过氧乙酸、过氧苯甲酸不稳定。过硼酸钠(SPB）和过碳酸钠(SPC）是固体，与羧酸或酸酐作用时产生过氧酸，可直接用做氧化剂：

除间氯过氧酸外，烃基过氧化氢如叔丁基过氧化氢在钒金属配合物存在时也氧化烯键为环氧化物。手性烯丙式醇也氧化为 *syn* 式产物。

例如：



在酸性催化剂存在下，酮（RCOR′）与过氧酸作用生成酯（RCOOR′）。这是一个氧化反应，也是一个重排反应（Baeyer-Villiger 反应，见第 7 章）。



2. 二甲亚砜

二甲亚砜与乙酐（Ac_2O）的混合试剂叫做 Albright-Goldman 氧化剂，二甲亚砜与草酰氯［$(COCl)_2$］的混合试剂叫做 Swern 氧化剂，二甲亚砜与 DCC（二环己基碳酰二亚胺，dicyclohexylcarbodiimide）的混合试剂叫做 Moffatt 氧化剂。它们都是温和的氧化剂，能把伯醇和仲醇氧化为相应的醛和酮，并且对烯键没有影响。例如：

	CH$_2$OTf				CH$_2$OTf	
BnO	—	H	(1) DMSO,Ac_2O	BnO	—	H
H	—	OBn	⟶	H	—	OBn
H	—	OH	(2) Et_3N, 25 ℃ (80%)		=	O
	CH$_2$OBn				CH$_2$OBn	

草酰氯、DCC、乙酐的作用是活化二甲亚砜：

Swern 氧化剂和 Moffatt 氧化剂也能将邻二醇氧化为 α-二酮，并避免碳碳键发生断裂。例如：

3. 异丙醇铝

以酮(如丙酮、环己酮)为氧化剂，异丙醇铝［$Al(OCHMe_2)_3$］为催化剂，可将醇氧化为醛酮。这一反应称为 Oppernauer 氧化反应。反应式如下：

$$R_2CHOH + R'_2CO \xrightleftharpoons{Al(OCHMe_2)_3} R_2C{=}O + R'_2CHOH$$

这是一个酮与一个醇的交叉氧化还原反应。氧化剂酮过量则反应向右进行。在 Oppernauer 氧化反应中，碳碳双键常发生异构化，β,γ-不饱和醇被转化成 α,

β-不饱和酮。例如：

$$\text{胆固醇} \xrightarrow[\text{环己酮}]{Al(OCHMe_2)_3} \text{胆甾-4-烯-3-酮}\quad (90\%)$$

Oppernauer 氧化反应的逆反应为 Meerwein-Ponndorf-Verley 还原反应。如以异丙醇为溶剂，异丙醇铝可将醛酮还原为醇。例如：

$$\text{OHC-(4,9-二甲氧基呋喃并色酮)} \xrightarrow[(2)\ HCl]{(1)\ Al(i\text{-}PrO)_3,\ i\text{-}PrOH} \text{HOH}_2\text{C-(4,9-二甲氧基呋喃并色酮)}\quad (73\%)$$

在异丙醇铝或其他醇铝催化下，两分子醛可以被转化为一分子酯。反应通式如下：

$$2RCHO \xrightarrow{Al(OR)_3} RCOO\text{—}CH_2\text{—}R$$

例如：

$$2\ CH_3CHO \xrightarrow[\text{室温}]{Al(i\text{-}PrO)_3} CH_3COOCH_2CH_3\quad (95\%)$$

$$2\ \text{(2-呋喃基)}CHO \xrightarrow{Al(OEt)_3} \text{(2-呋喃基)}\text{—}\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{—}OCH_2\text{—(2-呋喃基)}\quad (78\%)$$

这一反应叫做 Tishchenko 反应，其反应机理还不十分清楚。

4. 醌

带有强吸电子基团的对苯醌是常用的氧化剂。例如，2,3-二氯-5,6-二氰基-1,4-苯醌(DDQ）能在温和的条件下氧化烯丙式醇和活性亚甲基为相应的羰基化合物,DDQ 被还原为二酚形式。反应一般在无水条件下进行。

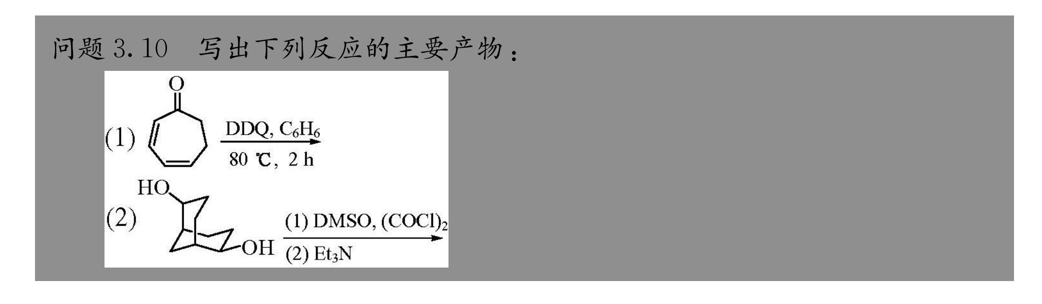
(DDQ 结构式：对苯醌，2,3位 NC，5,6位 Cl)

DDQ

例如：

DDQ 特别适用于脱氢反应形成 α,β-不饱和化合物。例如：

对苯醌在较高温度下也可将烯丙式醇氧化成相应的羰基化合物。例如：



5. 高碘酸酯

高碘酸酯(Dess-Martin 试剂）是在室温、中性条件下氧化醇为醛酮的氧化剂(该反应称为 Dess-Martin 氧化反应)。高碘酸酯由邻碘苯甲酸制备。反应式

如下：

KBrO$_3$ / H$_2$SO$_4$；Ac$_2$O, AcOH；Dess-Martin试剂

高碘酸酯特别适合对酸、热敏感的化合物的氧化。例如：

Dess-Martin试剂 / CH$_2$Cl$_2$, 25 ℃；(90%)

6. NMO

NMO（N-methylmorpholine-N-oxide，N-甲基吗啉-N-氧化物）是四氧化锇的共氧化剂，能将烯键顺式双羟基化（Ley 氧化反应）。例如：

NMO / OsO$_4$ / CH$_3$COCH$_3$　(89 %)

NMO / OsO$_4$ / CH$_3$COCH$_3$　6 : 1

NMO 和过钌酸四正丁铵（TBAP）为共氧化剂，能将醇氧化为相应的醛酮，分子中的不饱和键和环氧基等没有影响。例如：

NMO / OsO$_4$ / CH$_2$Cl$_2$　(70 %)

NMO, TBAP / CH$_2$Cl$_2$　(95%)

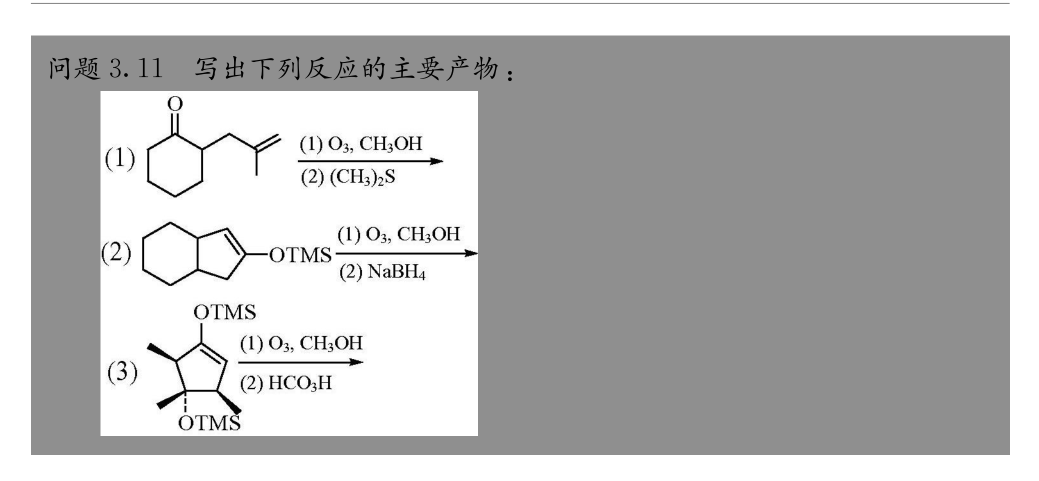
3.2.4 其他氧化剂

1. 臭氧

将含有6%臭氧(ozone)的氧气在低温下通入烯烃的溶液中,臭氧迅速与烯键作用生成臭氧化物(ozonide):

在生成的臭氧化物中加氧化剂(如 H_2O_2),臭氧化物转变成相应的酮或羧酸;加弱还原剂(如Zn、CH_3SCH_3 或 Ph_3P),臭氧化物转变成相应的醛或酮;加强还原剂(如 $NaBH_4$ 或 $LiAlH_4$),臭氧化物则转变成相应的醇:

例如:



2．Fremy 盐、铁氰化钾、过二硫酸钾

酚和芳胺类化合物极易被氧化，用普通的氧化剂氧化时一般氧化成复杂产物，因此，要采用弱氧化剂(如 Fremy 盐、铁氰化钾、过二硫酸钾等）选择性氧化酚和芳胺。

1）Fremy 盐

Fremy 盐是自由基-离子型亚硝基二磺酸钾盐[$(KSO_3)_2NO^{\cdot}$]，它在稀碱溶液中将酚或芳胺氧化成醌。例如：

O　OH　O　CH3　Fremy 盐　O　O　O　O　O　CH3　(75%)

O　HN　N　N　N　CH3　NH2　CH3　Fremy 盐　O　O　HN　N　N　N　CH3　O　CH3　(90%)

2）铁氰化钾

酚被氧化时,常发生偶合形成碳碳键，即发生氧化偶合(oxidation coupling）反应,常用氧化剂是铁氰化钾 {$K_3[Fe(CN)_6]$}。在铁氰化钾作用下，酚失去一个电子，生成的自由基相互偶合生成醌类化合物，后者异构为酚：

$K_3[Fe(CN)_6]$，20 ℃

A　B　C

B+B

D

A+B

E

B+C

F

D:E: F = 52:7:41

产物的比例取决于反应温度、反应物浓度、溶剂等。

酚的氧化偶合反应可以用来合成一些结构复杂的化合物。例如：

$K_3[Fe(CN)_6]$　(65%)

3）过二硫酸钾

过二硫酸钾（$K_2S_2O_8$）在冷的碱溶液中能将酚氧化，在原有酚羟基的对位导入羟基：

$K_2S_2O_8$，NaOH　$H^{\oplus}$

对位有取代时反应在邻位发生。这一反应叫做 Elbs 氧化反应。Elbs 氧化是芳环上的亲电取代反应。Elbs 氧化反应产率虽然不太高，但它是导入酚羟基的重要方式。例如：

H₃COC　ONa　CHCOONa　OCH₃ CH₃　$\xrightarrow[\text{NaOH, 20 ℃}]{K_2S_2O_8}$　H₃COC　ONa　KO₃SO　CHCOONa　OCH₃ CH₃　$\xrightarrow{H^{\oplus}}$　H₃COC　O　O　HO　OCH₃CH₃

问题 3.12　写出下列反应的主要产物：

(1) NH₂ CH₃ OCH₃ $\xrightarrow{\text{Fremy盐}}$

(2) OH $\xrightarrow{\text{Fremy盐}}$

(3) N OH $\xrightarrow[\text{NaOH, 20 ℃}]{K_2S_2O_8/FeSO_4}$

3. Barton 反应

以 Cl—NO 为氧化剂，在光照下可在非活性的 δ-碳上发生氧化反应，此反应叫做 Barton 反应。在 Barton 反应中，由亚硝酸酯光解产生的氧自由基通过六元环状过渡态，夺取 δ-碳上的氢原子，产生 δ-位自由基从而得到 δ-位氧化产物。反应机理如下：

CH₂ OH $\xrightarrow{\text{NOCl}}$ CH₂ O N=O（亚硝酸酯） $\xrightarrow[\text{-·NO, 光解}]{h\nu}$ H CH Ȯ（氧自由基） ⟶ ĊH OH（δ-碳自由基）

$\xrightarrow{\cdot NO}$ H C NO OH（亚硝基化合物） $\xrightleftharpoons{\text{异构化}}$ C NOH OH（肟） $\xrightarrow[\text{水解}]{H_3O^{\oplus}}$ C O OH

例如：

$$CH_3(CH_2)_7OH \xrightarrow{NOCl} CH_3(CH_2)_3\underset{NO}{CH}(CH_2)_3OH \xrightarrow[60\ ℃\ (26\%)]{h\nu} CH_3(CH_2)_3\underset{}{\overset{N-OH}{\overset{\|}{C}}}(CH_2)_3OH$$

化合物中有几个 δ-位，空间上处于接近的顺式有可能形成环状过渡状态，因而有利于反应进行。例如：

HO, $COCH_2OCOCH_3$ —NOCl→ ONO, $COCH_2OCOCH_3$ —$h\nu$→

HON=CH, HO, $COCH_2OCOCH_3$ —$H_3O^{\oplus}$→ HO, OHC, $COCH_2OH$ ⇌ HO, O—CH, $COCH_2OH$

半缩醛

在四乙酸铅/碘存在下光照时，也可发生 Barton 反应。例如：

OAc, AcO, OH —I_2, $Pb(OAc)_4$, $h\nu$→ OAc, HO, O, AcO (90%)

3.3　还原反应

3.3.1　催化氢化反应

催化氢化反应可分为催化加氢和催化氢解。催化加氢是指在催化剂存在下不饱和化合物的加氢反应，催化氢解是指在催化剂存在下分子中碳原子与杂原子之间键破裂生成新的碳氢键的反应。

在催化氢化反应中，催化剂自成一相(固相）者称为非均相催化氢化(heterogeneous hydrogenation)，催化剂溶解于反应介质中称为均相催化氢化(homogeneous hydrogenation)。催化氢化反应副反应少，产率高，得到的产物纯度高，在实验室和工业上应用广泛。

1. 非均相催化氢化

非均相催化氢化分低压氢化和高压氢化两类。低压氢化以铂、钯、铑和高活性的 Raney 镍为催化剂，在 0.1～0.5 MPa 氢气压力和较低温度(0～100 ℃)下进行。高压氢化以一般活性的 Raney 镍、亚铬酸铜等为催化剂，在 10～30 MPa 氢气压力和较高温度(100～300 ℃)下进行。一般地说，低压氢化常用于双键、叁键的加氢和硝基、羰基的还原及苄基的氢解和脱硫等反应。高压氢化常用于苯环、杂环的加氢和羧酸衍生物的还原。

催化氢化常用的催化剂是金属镍、钯、铂等。常用的镍催化剂是 Raney 镍，它的制备是用一定浓度的氢氧化钠溶液溶去铝镍合金中的铝而得到的多孔状骨架镍。干燥的 Raney 镍在空气中会剧烈氧化而自行燃烧，所以 Raney 镍要始终保持在溶剂中。

钯和铂的水溶性盐经氢气还原得到极细的黑色粉末。钯和铂一般吸附在载体上。常用的载体是活性炭，因而称为钯炭(Pd/C)和铂炭(Pt/C)。铂炭也常由二氧化铂(Adams 催化剂)经氢气还原得到。

各种可还原的基团催化氢化从易到难的大致次序(括弧内为氢化产物)为

$$RCOCl\ (\longrightarrow RCHO) > RNO_2(\longrightarrow RNH_2) > RC\equiv CR\ (\longrightarrow \underset{H}{RC}=\underset{H}{CR}(Z)) > RCHO$$

$$(\longrightarrow RCH_2OH) > R'HC=CHR\ (\longrightarrow RH_2C-CH_2R') > RCOR'\ (\longrightarrow RCH(OH)R')$$

$$> PhCH_2OR\ (\longrightarrow PhCH_3+ROH) > RCN\ (\longrightarrow RCH_2NH_2) > \text{萘}\ (\longrightarrow \text{四氢萘})$$

$$> RCOOR'\ (\longrightarrow RCH_2OH+R'OH) > RCONHR'\ (\longrightarrow RCH_2NHR') > \text{苯}\ (\longrightarrow \text{环己烷})$$

以上次序可以作为选用催化氢化法进行选择性还原的参考。例如：

$$\text{2-环己烯酮} + H_2 \xrightarrow{Pd/C} \text{环己酮}\quad(100\%)$$

在催化剂中添加铅盐、硫化物、喹啉等，可使催化剂的活性降低。这些添加剂称为毒化剂。如果毒化剂使催化剂的活性降低到一定程度，使它可以还原某些较活泼的基团，而对其他基团不发生作用，这样就可以进行选择性催化氢化。例如：添加毒化剂乙酸铅或喹啉的碳酸钙载体钯($Pd/CaCO_3$)的 Lindlar 催化剂还原炔键为(*Z*)-构型烯键、酰氯为醛，烯键和醛基不再被继续还原。例如：

$$\ce{H3C-CH=CH-CH=CH-CH(OSMDBT)-CH2CH2CH2-C#C-CO2CH3 ->[H_2][Lindlar Pd] H3C-CH=CH-CH=CH-CH(OSMDBT)-CH2CH2CH2-CH=CH-CO2CH3}\quad(83\%)$$

酰氯在 Lindlar 催化剂存在下氢解为醛的反应叫做 Rosenmund 反应。例如：

$$\text{2-}ClC_6H_4COCl \xrightarrow[\text{Lindlar Pd}]{H_2} \text{2-}ClC_6H_4CHO\quad(70\%)$$

在催化氢化反应中，反应物和氢先吸附在催化剂表面上，然后发生反应，因此主要得到顺式加成产物。例如：

$$HOOC(H_3C)C{=}C(CH_3)COOH \xrightarrow[Pd/C]{H_2} HOOC(H_3C)HC{-}CH(CH_3)COOH$$

反应物中的双键容易以位阻较小的一边吸附在催化剂表面，因此在产物中氢原子较易从位阻较小的一边加在双键上。例如，半合成抗菌素强力霉素的合成中，中间体在 Lindlar 催化剂存在下加氢，选择性还原环外双键和氢解氯。由于相邻环上的两个羟基都在 α-面，因而分子的 β-面位阻较小，所以氢加在 β-面：

$$\text{(CH}_2\text{, OH, N(CH}_3)_2\text{, OH, CONH}_2\text{, Cl, OH 取代的四环中间体)} \xrightarrow[50\ ℃]{\text{Lindlar Pd, }H_2} \text{(H}_3\text{C, H, OH, N(CH}_3)_2\text{, OH, CONH}_2\text{ 取代的产物)}\quad(58\%)$$

催化氢化也可还原硝基、氰基和肟、叠氮化合物等为胺。例如：

$$Ph{-}CH(COOEt){-}CH_2CH(CN){-}COOEt \xrightarrow[\text{AcOH, 0.4 MPa, 25 ℃}]{Pd/C,\ H_2} Ph{-}CH(COOEt){-}CH_2{-}CH(CH_2NH_2){-}COOEt\quad(92\%)$$

$$HON{=}C(COOEt)_2 \xrightarrow[\text{0.4 MPa, EtOH}]{Pd/C,\ H_2} H_2N{-}CH(COOEt)_2\quad(82\%)$$

$$C_6H_5CH{=}CHCH_2N_3 \xrightarrow[\text{0.1 MPa, 25 ℃}]{Pd/C,\ H_2} C_6H_5CH{=}CHCH_2NH_2\quad(93\%)$$

催化氢解也可以脱卤、脱苄和脱硫。

氢解脱卤：苄卤、烯丙基卤、α-位有吸电子基的卤素和芳环上电子云密度较小位置的卤原子最易被氢解。例如，2-羟基-4,7-二氯喹啉中，吡啶环上的氯被选择性氢解。反应式如下：

氢解脱苄：苄基或取代苄基与氧、氮连接的醇、醚、胺、酯等都可以氢解脱苄。例如：

苄基是常用的保护基。催化氢解脱苄是在温和的中性条件下高产率脱保护基的方法，在多肽和复杂天然产物合成中十分有用。例如，合成青霉素时用氢解脱苄可以使 β-内酰胺环不遭到破坏。反应式如下：

氢解脱硫：硫醇、硫醚、二硫化物、亚砜、砜和某些含硫杂环均可氢解脱硫。硫化物易使钯或铂催化剂中毒失去活性，因而碳硫键的氢解一般用镍催化剂。例如：

硫代缩酮的氢解脱硫是间接转变羰基为亚甲基的方法之一。条件温和，产率较高。例如：

HSCH₂CH₂SH / BF₃·Et₂O / 0 ℃　　Raney Ni, H2 / EtOH　　(75%)

问题 3.13　写出下列反应的主要产物：

(1) $(CH_3)_2C$—CH_2 (NH) —Raney Ni, H_2, 60 ℃→

(2) H_3C—(thiophene)—COOH —Raney Ni, H_2, EtOH→

(3) (cycloheptanone) $OCH_2C_6H_5$ —Pd/C, H_2, EtOH, 25 ℃→

(4) $OCH_2C_6H_5$, ⊕N—$CH_2C_6H_5$, CH_3 —Pd/C, H_2, EtOH, 25 ℃→

在催化氢化反应中，氢的来源也可以是有机化合物。例如：

2 C_6H_5—CH=CH—COOH + (环己烯) —Pd/C，甲苯 / 回流→ 2 C_6H_5—CH_2CH_2COOH + (苯)

在此反应中，环己烯脱氢，氢加到肉桂酸的双键上，因此叫做催化转移氢化反应(transfer hydrogenation)。

催化转移氢化反应的供氢体常用环己烯、环己二烯、四氢化萘、乙醇、异丙醇和环己醇等。常用的催化剂是钯炭。转移氢化主要用于烯键、炔键的氢化，硝基、亚胺、氰基、偶氮基的还原，也用于碳卤键、苄基的氢解。转移氢化反应设备简单，并具有安全、反应条件温和和选择性较高的优点。例如：

($COCH_3$, $OCOCH_3$, CH_3) + (环己烯) —Pd / C, EtOH, △→ ($COCH_3$, $OCOCH_3$, CH_3)　(65%)

2. 均相催化氢化

在过渡金属配合物催化剂的催化氢化反应中，催化剂可溶于甲苯及一般的有机溶剂中，因而反应为均相反应。最著名的均相氢化催化剂是$(Ph_3P)_3RhCl$(Wilkinson 催化剂)。Wilkinson 催化剂催化烯烃的氢化过程，包括了溶剂和PPh_3的交换、H_2的氧化加成、烯烃的配位、插入 Rh—H 键、还原消除等基元反应(见第5章)。简要说明如图3.1所示。

$$(Ph_3P)_3RhCl + 溶剂(S) \rightleftharpoons (Ph_3P)_2Rh(S)Cl + Ph_3P$$

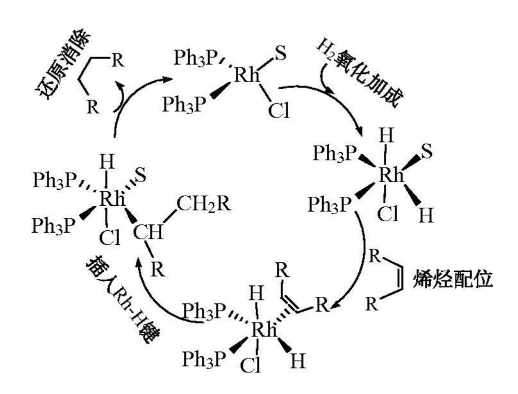


图3.1　Wilkinson 催化剂均相催化氢化循环

$(PPh_3)_3RhCl$作为催化剂的均相催化氢化反应在常温常压的有机溶剂中进行，主要用于选择性还原碳碳不饱和键，除醛基和酰卤会脱羰外，$—NO_2$、—CN、—Cl、—N=N—和酮羰基等官能团在这样的实验条件下保持不变。例如：

$$C_6H_5CH_2O\text{-}C_6H_3(OCH_3)\text{-}CH{=}CHNO_2 \xrightarrow[C_6H_6]{(Ph_3P)_3RhCl,\ H_2} C_6H_5CH_2O\text{-}C_6H_3(OCH_3)\text{-}CH_2CH_2NO_2 \quad (90\%)$$

$$C_6H_5CH{=}CHCOOEt \xrightarrow[C_6H_6]{(Ph_3P)_3RhCl,\ H_2} C_6H_5CH_2CH_2COOEt \quad (93\%)$$

末端双键和环外双键的氢化速率比非末端双键和环内双键要快得多。例如：

$$\text{香芹酮} \xrightarrow[C_6H_6]{H_2,\ (Ph_3P)_3RhCl} \text{二氢香芹酮(异丙基)} \quad (94\%)$$

均相催化氢化的氢源也可以是有机物。例如，下例中用甲酸为催化转移氢化

反应的氢源，手性钌配合物为催化剂还原亚胺得到高产率高光学纯度的产物：

Ph, Ts, N, C_6H_6, Ru, Ph, N H, Cl

HCOOH, NEt_3, 25 ℃

N H, N, $COOCH_2CH_3$ → N H, H, NH, $COOCH_2CH_3$ (97%)

问题 3.14　写出下列反应的主要产物：

(1) O_2N—⟨苯环⟩—$COCH_3$ $\xrightarrow[\text{四氢萘}]{Pd/C}$

(2) Cl—⟨苯环⟩—CH_2CN $\xrightarrow[\text{环己烯}]{Pd/C}$

(3) ⟨苯环⟩—CH=CH—CN $\xrightarrow[(Ph_3P)_3RhCl]{H_2}$

3.3.2　金属氢化物还原剂

某些金属氢化物是广泛运用的选择性还原剂。它们提供的负氢离子（H^-）作为亲核试剂进攻反应的缺电子中心，因而它们还原羰基不还原碳碳不饱和键。例如，硼氢化钠（$NaBH_4$）和氢化铝锂[$LiAlH_4$（LAH）]都能提供 4 个负氢离子，因而能还原 4 个羰基：

$$R_2C{=}O + [BH_4]^{\ominus}Na^{\oplus} \longrightarrow [R{-}CH(R){-}OBH_3]^{\ominus} \xrightarrow{R_2CO} \xrightarrow{R_2CO} \xrightarrow{R_2CO}$$

$$[(R_2CHO)_4B]^{\ominus}Na^{\oplus} \longrightarrow 4R_2CH{-}OH + NaH_2BO_3$$

强碱性的氢化物如氢化钠（NaH）、氢化钙（CaH_2）不是还原剂。

常用的金属氢化物列于表 3.1 中。其中一些氢化物如氢化铝锂与水剧烈作用，而且也容易与醇等活泼氢溶剂作用，因此反应要在无水的醚（如四氢呋喃，THF）或烃类溶剂中进行。某些金属氢化物如硼氢化钠的还原反应可以在醇类溶剂甚至水溶液中进行。常用的金属氢化物还原剂和常用的合适反应溶剂列于表 3.1 中。

表 3.1　常用的金属氢化物还原剂和常用反应溶剂

金属氢化物还原剂	溶　剂
$LiAlH_4$(LAH)	乙醚、THF、diglyme
$LiAlH[OC(CH_3)_3]_3$	乙醚、THF、diglyme
$NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$(SMEAH)	苯、甲苯、二甲苯
$NaBH_4$	水、乙醇、diglyme
$NaBH_3CN$	水、甲醇、DMSO
AlH_3	乙醚、THF
$AlH[CH_2CH(CH_3)_2]_2$(DIBAL-H)	甲苯、DME
$BH_3 \cdot SMe_2$(BMS)	DME、THF、二氯甲烷
$BH_3 \cdot THF$	DME、THF、二氯甲烷

注：diglyme 即 diethylene glycol dimethyl ether，一缩二乙二醇二甲醚[$CH_3O(CH_2)_2O(CH_2)_2OCH_3$]；DME 即 1，2-dimethoxyethoxyethane，乙二醇二甲醚($CH_3OCH_2CH_2OCH_3$)。

1. 氢化铝锂及相关还原剂

氢化铝锂的还原能力很强，醛、酮、羧酸酯和羧酸都被还原成醇。不饱和羰基化合物用氢化铝锂还原，主要产物为不饱和醇。例如：

(1) LAH, THF; (2) $H_3O^{\oplus}$　(85%)

当醛酮的 α-碳是手性碳，用氢化铝锂还原时一般负氢离子加到立体位阻较小的一边(Cram 规则，见第 9 章)。例如：

(1) LAH, THF; (2) $H_3O^{\oplus}$　(80%)

酰胺、腈、肟、叠氮化合物和硝基化合物还原成相应的胺。例如：

$MeOOC$ … (N_3) —(1) LAH; (2) $H_3O^{\oplus}$→ HOH_2C … (NH_2)　(72%)

环氧化物还原成醇。由于负氢离子优先进攻取代程度较低的碳原子，因而醇羟基在含氢较少的碳原子上。例如：

$$H_3CH_2CHC\overset{O}{-}CH_2 \xrightarrow[THF]{LAH} CH_3CH_2\overset{OH}{C}HCH_3 \quad (59\%)$$

磺酸酯和卤代烃则被还原为烃，因此醇与磺酰氯作用生成的磺酸酯经氢化铝锂还原可达到使醇脱氧的目的。例如：

HO　OH　TsCl(1 mol)/Py　HO　OTs　(1) LAH, THF (2) $H_3O^{\oplus}$　HO　(75%)

氢化铝锂的还原能力很强，当还原多官能团化合物时缺乏选择性。氢化铝锂中的氢被烃氧基取代后的烃氧基铝锂氢化物，还原能力下降，因而成为选择性还原剂。例如，氢化铝锂与适量叔丁醇作用得到三叔丁氧基氢化铝锂。反应式如下：

$$LiAlH_4 + 3(CH_3)_3COH \longrightarrow LiAlH[OC(CH_3)_3]_3 + 3H_2$$

三叔丁氧基氢化铝锂{$LiAlH[OC(CH_3)_3]_3$}的位阻较大，还原活性降低，可还原醛酮为醇，酯和环氧化合物还原速率缓慢，羧酸、腈、卤代烃、磺酸酯等不被还原。例如：

Me O　HO　Br　H　$LiAlH[OC(CH_3)_3]_3$/THF　Me OH　HO　Br　H　(84 %)

三叔丁氧基氢化铝锂在较低温度可还原酰卤为醛。例如：

COCl　CN　$LiAlH[OC(CH_3)_3]_3$/THF　CHO　CN　(80%)

[$NaAlH_2(OCH_2CH_2OCH_3)_2$] 简写为 SMEAH，商品名 Red-Al®，其还原能力与 $LiAlH_4$ 相似。和 $LiAlH_4$ 相比，它有如下优点：暴露在潮湿的空气中并不着火；具有很高的热稳定性(205 ℃分解)；易溶于芳烃和醚类溶剂中。

3 mol 的氢化锂铝和 1 mol 三氯化铝作用生成氢化铝(AlH_3)。氢化铝还原羧酸、醛、酮、环氧化合物、酰胺、腈等。α,β-不饱和羰基化合物经氢化铝还原为相应的 α,β-不饱和醇。例如：

$COOCH_3$　$Si(CH_3)_3$　$CH_2(CH_2)_2CH_3$　$LiAlH_4$, $AlCl_3$　CH_2OH　$Si(CH_3)_3$　$CH_2(CH_2)_2CH_3$　(94%)

位阻较大的二异丁基氢化铝(DIBAL-H）主要用于还原酯和腈。DIBAL-H 还原腈为亚胺，后者水解生成醛。例如：

(1) DIBAL-H
(2) $H^{\oplus}$, H_2O
CN
CHO
(85%)

2. 硼氢化钠及相关还原剂

硼氢化钠是一种温和的还原剂，还原能力较弱，一般仅还原醛、酮为醇，还原亚胺为胺。因此硼氢化钠是一种选择性还原剂。例如：

$$H_3C-C(NO_2)_2-CH_2CH_2-CHO \xrightarrow[CH_3OH,\ H_2O]{NaBH_4} H_3C-C(NO_2)_2-CH_2CH_2-CH_2OH \quad (87\%)$$

$$C_6H_5-COCH_2Br \xrightarrow[CH_3OH]{NaBH_4} C_6H_5-CH(OH)-CH_2Br \quad (71\%)$$

硼氢化钠还原酯为醇的反应速率很慢，效果较差。若在 Lewis 酸(如三氯化铝）存在下,还原能力大大提高，可顺利地还原某些酯。例如：

$$p\text{-}O_2N-C_6H_4-COOC_2H_5 \xrightarrow[diglyme]{NaBH_4/AlCl_3} p\text{-}O_2N-C_6H_4-CH_2OH \quad (84\%)$$

硼氢化钠在酸性条件下不稳定，但硼氢氰钠(NaBH$_3$CN）却相当稳定,所以硼氢氰钠可以应用在氨基酸的合成反应中。例如：

$$R-CH(N{=}CHC_6H_5)-COOH \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{NaBH_3CN} R-CH(HN-CH_2C_6H_5)-COOH \quad (75\%)$$

NaBH$_3$CN 也能还原亚胺盐为胺，因而也可用于还原胺化反应中，使羰基转变成氨基。例如：

NaBH$_3$CN
CH$_3$OH
NHMe$_2$
NMe$_2$
(83%)

在 pH 为 6 时，硼氢氰钠可选择性还原碳卤键。例如：

$$Br(CH_2)_4CO_2Et \xrightarrow{NaBH_3CN} CH_3(CH_2)_3CO_2Et \quad (88\%)$$

锂离子和钙离子有较强的 Lewis 酸性，因而硼氢化锂和硼氢化钙的还原能力比硼氢化钠强，它们可以有效地还原酯和内酯。例如：

$$m\text{-}NC\text{-}C_6H_4\text{-}COOC_2H_5 \xrightarrow{Ca(BH_4)_2} m\text{-}NC\text{-}C_6H_4\text{-}CH_2OH \quad (70\%)$$

$$C_7H_{15}\text{-(γ-丁内酯)} \xrightarrow{LiBH_4} C_7H_{15}\text{—}CH(OH)\text{—}CH_2CH_2CH_2OH \quad (45\%)$$

锌离子有更强的 Lewis 酸性，因而硼氢化锌有更强的还原能力，它可以将酯和酰胺分别还原为醇和胺，并且它能将 α-氨基酸还原为 β-氨基醇。例如：

$$HOOC\text{—}CH(NHTs)\text{—}CH_2CH_2\text{—}CONH_2 \xrightarrow[THF]{Zn(BH_4)_2} HOCH_2\text{—}CH(NHTs)\text{—}CH_2CH_2\text{—}CH_2NH_2 \quad (89\%)$$

$$C_6H_5\text{—}CH(NH_2)\text{—}COOH \xrightarrow[THF]{Zn(BH_4)_2} C_6H_5\text{—}CH(NH_2)\text{—}CH_2OH \quad (87\%)$$

3．硼烷

硼烷(BH_3)是由硼氢化钠与三氟化硼作用得到的。硼烷中的硼原子周围只有 6 个电子，因而硼烷以二聚体乙硼烷(B_2H_6)的形式存在。乙硼烷有毒，在空气中会自燃。硼烷与醚和硫醚可形成配合物，因此硼烷以它的四氢呋喃(THF)或二甲硫醚(BMS)溶液使用。反应式如下：

$$B_2H_6 \xrightarrow{THF} 2\ H_3B:O(CH_2)_4$$

$$B_2H_6 \xrightarrow{CH_3SCH_3} 2\ H_3B:S(CH_3)_2$$

硼烷易将羧酸还原为醇，并且硼烷与双键发生硼氢化反应后得到的取代硼烷，在酸性条件下可还原为烃。例如：

$$CH_3SCH_2CH_2CH(NH_2)COOH \xrightarrow{BMS} CH_3SCH_2CH_2CH(NH_2)CH_2OH \quad (90\%)$$

硼烷也分别还原醛、酮、环氧化合物、酰胺、腈为醇或胺，但不还原酰卤、卤代烃、硝基化合物、砜和二硫化合物。例如：

硼烷还原某些官能团的活性次序大致为：羧酸＞醛＞酮＞烯＞腈＞酰胺＞环氧化合物＞酯。因此控制反应条件可进行选择性还原。例如：

$$EtO_2C\text{–}CH{=}CH\text{–}COOH \xrightarrow[-10\ ℃,\ 8\ h]{BH_3 \cdot THF} EtO_2C\text{–}CH{=}CH\text{–}CH_2OH \quad (67\%)$$

常用氢化物还原剂的还原产物归纳在表 3.2 中。

表 3.2　氢化物的还原产物

还原剂	反应物									
	醛	酮	酰卤	酯	酰胺	羧酸	腈	亚胺	硝基化合物	卤代烃
$LiAlH_4$	醇	醇	醇	醇	胺	醇	胺	胺	(1)	烃
Red-Al®	醇	醇	醇	醇	胺	醇	胺	—	胺	烃
$LiAlH(OBu^t)_3$	醇	醇	醛	醇	醛	—	—	—	—	—
AlH_3	醇	醇	醇	醇	胺	醇	胺	—	—	—
DIBAL-H	醇	醇	—	醛	醛	醇	醛	—	—	—
$NaBH_4$	醇	醇	—	(2)	—	—	—	胺	—	—
$NaBH_3CN$	醇	醇	—	—	—	—	—	胺	—	烃
B_2H_6	醇	醇	—	—	胺	醇	胺	—	—	—

(1) 脂肪族硝基化合物还原为胺，芳香族硝基化合物还原为氢化偶氮化合物。

(2) 反应速率很慢，加 Lewis 酸如 $AlCl_3$ 加速反应，产物为醇。

问题 3.15　写出下列反应的主要产物：

(1) H_3C–CH_2–CH=CH–CH_2–C≡C–CH_2–CH_3 $\xrightarrow[\text{THF}]{\text{LAH}}$

(2) $\xrightarrow[n\text{-}C_6H_{14}]{\text{DIBAL-H}}$ (CN)

(3) COOEt $\xrightarrow[C_6H_6]{\text{DIBAL-H}}$

(4) C_6H_5, $(H_3C)_2HC$ C=O + CH_3NH_2 $\xrightarrow{NaBH_3CN}$

(5) COCl, O_2N, NO_2 $\xrightarrow[\text{diglyme}]{LiAlH[OC(CH_3)_3]_3}$

(6) O_2N–C_6H_4–C(=O)–N(CH_3)$_2$ $\xrightarrow{BH_3 \cdot THF}$

(7) $\xrightarrow[\text{THF}]{\text{LAH}}$

4. 有机硅氢化物

烷基硅烷中硅氢键是极性键，电子对偏向氢原子一边，能与不饱和键发生加成反应，因而是含不饱和键的化合物(如烯、炔、亚胺、醛酮）有用的还原方法。烷基硅烷还原 α,β-不饱和醛酮的反应是通过烯醇硅醚再转变成羰基化合物的。一些过渡金属配合物如［$(Ph_3P)_3RhCl$］可促进其还原反应。例如：

烃氧基硅氢化物在氟负离子(KF 或 CsF 等）存在下能选择性还原含亲电碳的官能团(如醛、酮、酯等）的羰基。还原活性次序为：醛>酮>酯。因此烃氧基硅氢化物是选择性还原剂。例如：

3.3.3　活泼金属还原剂

活泼金属是有机化学中的常用还原剂。金属在还原反应中的作用是供给电子，所需的氢则由供质子剂(水、醇和酸等）供给。常用的金属有锂、钠、钾、锌、镁、铝、锡、铁和钛等，有时也用金属和汞的合金即汞齐以调节还原剂的活性。汞齐可以使原来活泼性高的金属降低其活性(如钠汞齐和锌汞齐),也可以使原来活泼性低的金属提高活性(如铝汞齐)。

供质子剂的选择很重要。一般说，金属与供质子剂反应越剧烈，还原效果越差。例如，金属钠和无机酸不能用来作还原剂，而钠和醇类可以作还原剂，但是甲醇、乙醇的效果往往不如丁醇、戊醇好。后二者与金属钠作用比较缓慢，同时沸点较高，反应可以在较高温度进行。

1. 活泼金属加供质子剂

根据不同的反应条件，金属还原羰基化合物生成三类不同的产物：

$$\gt C{=}O \xrightarrow{Na/EtOH} \gt CHOH \quad \text{醇}$$

$$\gt C{=}O \xrightarrow[(2)\ H_2O]{(1)\ Mg\text{-}Hg,\ C_6H_6} \gt C(OH){-}C(OH)\lt \quad \text{邻二醇(双分子还原偶合)}$$

$$\gt C{=}O \xrightarrow{Zn\text{-}Hg,\ HCl} \gt CH_2 \quad \text{还原为烃(Clemmensen还原)}$$

1）还原时有供质子剂存在

金属还原羰基化合物的反应是分步进行的，羰基从金属接受一个电子，变成负离子自由基，然后从供质子剂(质子性溶剂）接受一个质子成为自由基。后者从金属接受一个电子成为碳负离子，再接受一个质子得到产物醇：

$$\gt C{=}O + M \longrightarrow \gt \dot{C}{-}O^{\ominus}\ M^{\oplus} \xrightarrow{ROH} \gt \dot{C}{-}OH \xrightarrow{M} \gt C^{\ominus}{-}OH \xrightarrow{ROH} \gt CHOH$$

例如：

$$(H_2C)_8(COOEt)_2 \xrightarrow{Na + EtOH} (H_2C)_8(CH_2OH)_2 \quad (75\%)$$

金属/供质子剂一般不还原碳碳双键，但和羰基共轭时可以同时被还原。例如：

$$p\text{-}CH_3C_6H_4{-}HC{=}C{-}CH(CH_3){-}C({=}NH){-}NH{-}C({=}O)\text{(环)} \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ Na\text{-}Hg,\ MeOH} p\text{-}CH_3C_6H_4{-}H_2C{-}CH{-}CH(CH_3){-}C({=}NH){-}NH{-}CH(OH)\text{(环)} \quad (74\%)$$

金属加供质子剂还可以将亚硝基、硝基化合物、肟和腈还原为胺，将二硫化物、磺酰氯还原为硫醇，将卤代烃脱卤为烃。

2）还原时没有供质子剂存在

如果还原反应先在非质子性溶剂(如甲苯、环己烷等）中进行(没有供质子剂)，则负离子自由基互相结合生成双负离子，此时加入供质子剂(如乙醇）接受

两个质子，则得到双分子还原产物。反应机理如下：

例如：

(95%)

酯在非质子性溶剂中被金属还原后水解，则生成双分子还原产物 α-羟基酮。这类反应称为偶姻缩合（acyloin condensation）反应。反应机理如下：

例如：

(74%)

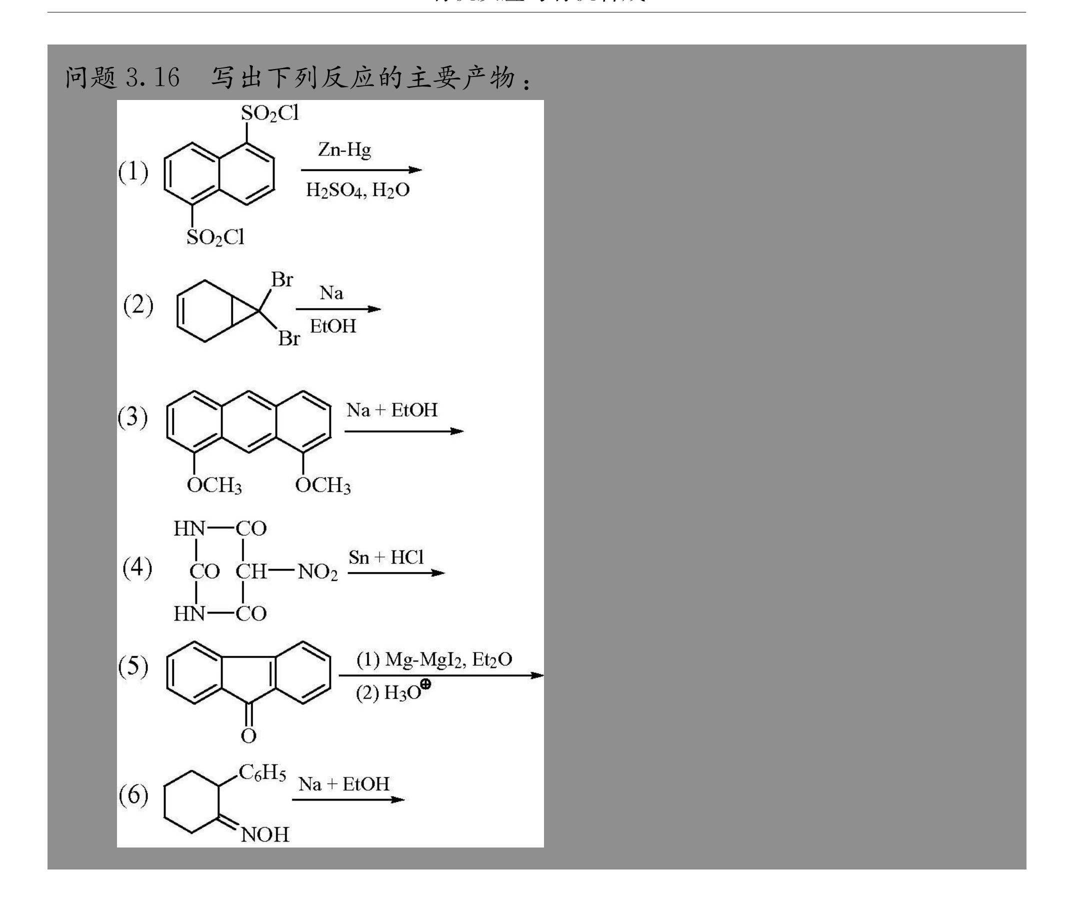
3）Clemmensen 还原

醛酮与锌汞齐和浓盐酸共热时，羰基直接还原为甲基或亚甲基。例如：

用锌粉和乙酐或用 HCl 饱和的醚作试剂可以使还原反应在温和的条件下进行，反应物分子中的—CN、AcO—等基团不受影响。

在 Clemmensen 还原反应中，醇不是反应的中间产物，因为醇在该反应条件下不能还原为烃。Clemmensen 还原反应的机理迄今为止尚不十分清楚，可能反应是在金属表面进行的。

问题 3.16　写出下列反应的主要产物：



2. 碱金属加液氨

碱金属锂、钠、钾在液氨中产生溶剂化的电子：

$$M \xrightarrow{NH_3(l)} M^{\oplus}(NH_3) + e^{\ominus}(NH_3)$$

这种溶剂化的电子，具有很强的还原能力，加入供质子剂乙醇或氯化铵，能使芳环还原(Birch 还原)。有机胺(如甲胺、乙二胺等）也可应用,在这些溶剂中的电子，还原性更强。有机化合物在液氨中溶解度一般不大，因而常将反应物先溶于四氢呋喃、乙二醇二甲醚等溶剂中，再加入液氨内反应。低级醇可兼作溶剂和供质子剂。

苯在液氨中用金属钠还原时，苯环接受一个电子变成负离子自由基。接受的电子在反键轨道上，负离子自由基没有苯环那样稳定，它可以从供质子剂乙醇接受一个质子变成自由基(氨的酸性太弱，不能提供给所需的质子)。生成的自由基立即接受一个电子变成碳负离子，它从乙醇取得一个质子后生成 1,4-二氢苯。

1,4-二氢苯分子中两个双键不共轭，不能进一步还原。反应式如下：

萘在液氨中用金属钠还原生成 1,4,5,8-四氢萘。反应式如下：

苯环上有给电子基团时，生成 3,6-二氢苯衍生物。例如：

苯环上有吸电子基团时，生成 1,4-二氢苯衍生物。反应式如下：

Birch 还原中碳负离子也能作为亲核试剂与卤代烃等作用(Tandem 烃化反应)。例如：

活泼金属/液氨也常用来脱卤和脱苄基保护基。例如：

(62 %)

(92 %)

问题 3.17 在 Birch 还原中，碳负离子自由基可以和卤代烃、环氧化合物、α，β-不饱和酯等作用生成烃基化产物。写出下列反应的机理：

(1) Li/NH_3, EtOH
(2)MeHC ═CHCO$_2$Me
(70%)

3.3.4 低价钛盐还原——McMurry 反应

低价钛(包括零价钛）一般由三氯化钛或四氯化钛经 Li、K、Zn、Zn-Cu、$LiAlH_4$ 等还原得到。低价钛试剂是使羰基化合物还原偶联的有效试剂。还原偶联先形成类似频哪醇的产物，然后其中一个碳氧键发生均裂，继而消去生成烯烃。这一反应称为 McMurry 反应。反应式如下：

生成的烯烃以(E)-构型为主要产物。McMurry 反应是 McMurry 偶然发现的，他在用氢化锂铝还原羰基时，试图通过添加三氯化钛发展还原羰基的新方法，他

没有得到预期的产物 **1**，而是得到产率为 80% 的二聚烯烃 **2**，反应式如下：

无论是脂肪族醛酮还是芳香族醛酮都可以发生 McMurry 反应。例如：

不同的醛酮之间也可以发生 McMurry 反应。例如：

酯、酰胺和醛酮也可以发生交叉的 McMurry 反应。例如：

式中，C_8K 为由金属钾和石墨在 150 ℃无溶剂条件下制得的。

三氯化钛或四氯化钛的水溶液可以将硝基化合物转化为羰基。例如：

反应机理可能是先将硝基化合物还原成肟或亚胺，然后水解成羰基化合物：

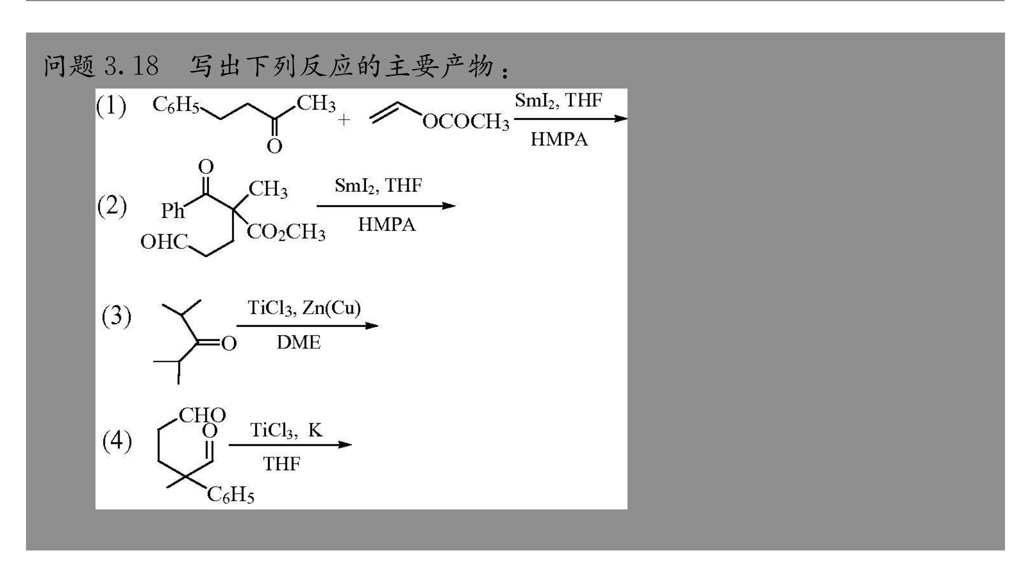
碘化钐（SmI_2）也可以使醛酮发生还原偶联反应，生成顺式邻二醇。

反应的活性中间体是羰基自由基（ketyl radical）：

由于羰基自由基的生成，所以也可以和烯键、碘代烃偶合成叔醇。例如：

加入 HMPA（hexamethylphosphoric triamide，六甲基磷酰胺）可以提高产率，可能是由于配位作用提高了活性中间体羰基自由基的稳定性。

问题 3.18　写出下列反应的主要产物：



其他的低价金属盐(如氯化亚锡）也是常用的还原剂。氯化亚锡和盐酸常用来把硝基、肟基等还原为氨基。

脂肪族和芳香族腈在干燥的氯化氢醚溶液中用氯化亚锡还原，然后水解可转变为醛，该反应叫做 Stephen 还原反应或 Stephen 醛合成反应。例如：

$$H_3CH_2COOC\text{-}(\text{1-ethyl-4-oxo-tetrahydroquinoline})\text{-}CN,\ Cl \xrightarrow[\text{(2) } H_2O]{\text{(1) } SnCl_2,\ HCl(\text{干燥}),\ Et_2O} H_3CH_2COOC\text{-}(\text{1-ethyl-4-oxo-tetrahydroquinoline})\text{-}CHO,\ Cl \quad (65\%)$$

3.3.5　非金属还原剂

1. 联氨还原

联氨(肼）具有强还原性。将醛酮、水合肼、强碱(如氢氧化钾、乙醇钠等）在高压釜中加热，醛酮的羰基被还原为甲基或亚甲基。这一反应叫做 Wolff-Kishner 还原反应。例如：

$$\text{2-furyl-}COCOOH \xrightarrow[KOH,\ \Delta]{NH_2NH_2 \cdot H_2O} \text{2-furyl-}CH_2COOH \quad (100\%)$$

Wolff-Kishner 还原反应可能是通过烃基二亚胺进行的：

$$R_2C{=}NNH_2 + OH^{\ominus} \rightleftharpoons R_2C{=}N{-}\overset{\ominus}{N}H + H_2O$$

$$\downarrow$$

$$R_2HCN{=}NH \longrightarrow R_2CH_2 + N_2$$

黄鸣龙改进了 Wolff-Kishner 还原反应，将醛酮、水合肼、氢氧化钾和高沸点溶剂—缩二乙二醇在常压下加热，先蒸去水，再在 190℃加热 2～4 h，即得到高产率的还原产物，烯键不受影响。例如：

$$\xrightarrow[\text{KOH}, (HOCH_2CH_2)_2O]{NH_2NH_2 \cdot H_2O} \quad (80\%)$$

羰基化合物与对甲苯磺酰肼生成的腙用 $NaBH_3CN$ 在温和条件下还原可得到相应的烃，而酯基、酰胺基、氰基、硝基等不受影响。例如：

$$H_3C{-}\underset{\underset{NNHSO_2C_6H_4CH_3\text{-}p}{\|}}{C}{-}(CH_2)_3COOC_8H_{17} \xrightarrow[\text{DMF}]{NaBH_3CN} CH_3(CH_2)_4COOC_8H_{17} \quad (87\%)$$

在氧化剂存在下，肼能使烯键还原。例如：

$$HOOC{-}CH{=}CH{-}COOH \xrightarrow[K_3Fe(CN)_6]{NH_2NH_2} H_2C(COOH){-}H_2C(COOH) \quad (80\%)$$

在反应中起还原作用的是肼氧化生成的二亚胺 $NH{=}NH$（diimide，diazene）。二亚胺也可以由偶氮二甲酸加热脱羧和对甲苯磺酰肼热解得到。反应式如下：

$$HOOCN{=}NCOOH \xrightarrow{\triangle} HN{=}NH + 2CO_2$$

$$H_3C{-}C_6H_4{-}SO_2NHNH_2 \xrightarrow{\triangle} H_3C{-}C_6H_4{-}SO_3H + HN{=}NH$$

二亚胺是一个选择性很好的还原剂，它产生后立即与 $C{=}C$、$C{\equiv}C$、$N{=}N$ 等对称的重键发生顺式加成反应，而与 $C{=}O$、$C{=}N$、$C{\equiv}N$、$-NO_2$、$-S{=}O$等不对称重键不发生反应。

二亚胺还原是顺式加成，经过一个环状过渡态后，放出氮气：

$$C{=}C + HN{=}NH \longrightarrow [\text{环状过渡态}]^{\ddagger} \longrightarrow HC{-}CH + N{\equiv}N$$

例如：

H_3C $=CHCH_2CH_2NO_2$ $\xrightarrow[CH_3OH,\ \Delta]{HOOCN=NCOOH}$ H_3C $CHCH_2CH_2CH_2NO_2$ (78%)

当分子中含有多个烯键时，可选择性还原位阻较小的末端烯键。例如：

OTHP $\xrightarrow[EtOH]{N_2H_4,\ Cu(OAc)_2}$ OTHP
(80%)

2. 三苯基膦

三苯基膦或其他三价磷化合物｛如亚磷酸三乙酯［$(C_2H_5O)_3P$］｝常用于脱氧、脱硫、脱卤（溴和碘）反应，也用于还原叠氮化合物。例如：

$C_6H_5HC—CHCO_2C_2H_5$ (O) $\xrightarrow[CH_2Cl_2]{Ph_3P}$ $C_6H_5HC=CHCO_2C_2H_5$

N=N, S $\xrightarrow[100\ ℃]{Ph_3P}$ [S] $\longrightarrow$ (77%)

O, Br $\xrightarrow[C_6H_6\ /\ CH_3OH]{Ph_3P}$ O (62%)

N_3, O_2N $\xrightarrow[THF,\ H_2O]{Ph_3P}$ NH_2, O_2N (90%)

脱氧和叠氮基还原在分子内进行时生成含氮杂环化合物。例如：

N_3, OH $\xrightarrow[Et_2O]{Ph_3P}$ NH (72%)

氮丙啶衍生物

O, O, N_3 $\xrightarrow[C_6H_6]{Ph_3P}$ O, N (67%)

3. 低价含硫化合物

某些低价的非金属化合物（如低价含硫化合物）也是常用的还原剂。硫化钠、

硫氢化钠、亚硫酸钠、亚硫酸氢钠、保险粉等在碱性或中性条件下将硝基、亚硝基、偶氮基等还原为氨基。它们还原硝基的特点是可以还原二硝基苯衍生物的其中一个硝基。例如：

OH, NO_2, NO_2 $\xrightarrow[NH_4Cl]{Na_2S}$ OH, NH_2, NO_2 (61%)

问题 3.19　写出下列反应的产物：

(1) S $\xrightarrow[Et_2O]{Ph_3P}$

(2) N_3, O $\xrightarrow[Et_2O]{Ph_3P}$

(3) O, O $\xrightarrow{HN=NH}$

(4) N⊕, O⊖, CN $\xrightarrow[CH_2Cl_2]{Ph_3P}$

习　　题

一、写出下列反应产物：

(1) HO, OTs, N_3, OTs $\xrightarrow{H_2,\ Pd/C}$

(2) O, O, OH, O $\xrightarrow[THF]{Red\text{-}Al}$

(3) O, N—CH_2Ph, N, O $\xrightarrow[(2)\ H_2,\ Pd/C]{(1)\ LAH}$

(4) $\xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ LAH}$

(5) —OTMS $\xrightarrow[(2)\ NaBH_4]{(1)\ O_3,\ CH_3OH}$

(6) $\xrightarrow{NaBH_4,\ CH_3OH}$

二、如何实现下列转化：

(1)

(2)

(3)

(4)

三、写出下列反应的试剂：

(1) $HOOC(CH_2)_4COOC_2H_5 \longrightarrow HOCH_2(CH_2)_4COOC_2H_5$

(2)

四、推测下列化合物的结构：

(1) $C_{11}H_{10}O \xrightarrow[EtOH]{Li/NH_3} C_{11}H_{12}O \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} C_{10}H_{10}O$

(2) $C_9H_8O_2 \xrightarrow[KMnO_4]{} C_9H_{10}O_4 \xrightarrow{HIO_4} C_7H_6O$

五、实现下列转变：

(1) 环戊酮 ⟶ 螺[4.5]癸烷

(2) 苯 ⟶ 1,2,3,4-四氢萘

(3) 2-甲基环丁酮 ⟶ CH_3（戊二烯）

(4) CH_3COCH_3 ⟶ CO_2H

(5) ⟶

(6) NO_2 Br ⟶ Br Br Br Br

六、写出反应机理：

$CH_2CH_2CH_3$ O O $\xrightarrow{\text{Wolf-Kishner 还原}}$ $CH_3(CH_2)_7COOH$

第4章　碳碳键的形成——烃化、酰化和缩合反应

有机化合物由碳架和官能团两部分组成。碳碳键的形成是建立碳架的基础。在有机化学中，相当多的反应是共价键异裂的离子型反应，因此亲核性碳和亲电性碳之间结合是形成碳碳键的最基本的反应。反应通式如下：

有机金属化合物中与金属相连的碳原子、羰基化合物烯醇盐的α-碳原子、活性亚甲基化合物在碱性条件下的亚甲基碳原子等都是亲核性碳。卤代烃和磺酸酯中与杂原子相连的碳原子、羰基碳原子、α,β-不饱和羰基化合物中的β-碳原子等都是亲电性碳。它们通过亲核取代、亲核加成、共轭加成等反应形成碳碳键。反应通式如下：

亲核取代

亲核加成

共轭加成

4.1　有机金属化合物的反应

有机金属化合物是指金属原子和碳原子直接键合的有机化合物。有机金属化合物分子中的C—M键是高度极化的，成键电子偏向碳原子一边，因此是碳负

离子的潜在来源，是一类活泼的亲核试剂，可以发生亲核取代、亲核加成、共轭加成、偶合等反应。有机金属试剂的亲核反应活性取决于所连接的金属的活泼性，常见的有机金属试剂的活性次序为：R—K、R—Na＞R—Li＞R—Mg＞R—Zn＞R—Cu。有机钾、钠化合物是离子型的盐。有机镁、锌、铜等化合物中的金属-碳键是极性共价键，它们可溶于乙醚、四氢呋喃等有机溶剂中。

4.1.1 有机镁试剂

有机镁试剂也叫格利雅(Grignard）试剂，一般由金属镁和卤代烃在无水醚类溶剂(如乙醚、四氢呋喃）中制得。反应通式如下：

$$RX + Mg \xrightarrow[\text{或四氢呋喃}]{\text{无水乙醚}} RMgX$$

1. 格利雅试剂的烃化

反应通式如下：

$$XMg—R + R'—X' \longrightarrow R—R' + MgXX'$$

格利雅试剂与活泼的卤代烃(烯丙式卤代烃、碘代烃、叔卤代烃）和硫酸酯、磺酸酯等发生亲核取代反应的产率较高。例如：

$$\text{2-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{Cl} + \text{C}_6\text{H}_5\text{MgCl} \xrightarrow{\text{THF}} \text{2-ClC}_6\text{H}_4\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5 \quad (88\%)$$

$$\xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \quad (80\%)$$

格利雅试剂和环氧化合物反应，可以得到高产率的伯醇：

$$XMg—R + \text{环氧乙烷} \longrightarrow R—CH_2CH_2—OMgX \xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}} RCH_2CH_2OH$$

例如：

$$(H_3C)_2N \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ PhMgBr\ THF} (H_3C)_2N \quad (70\%)$$

2. 格利雅试剂和羰基化合物的反应

1）与醛酮反应

$$XMg-R + R^1R^2C=O \longrightarrow R-C(R^1)(R^2)-OMgX \xrightarrow{H^{\oplus},H_2O} R-C(R^1)(R^2)-OH$$

格利雅试剂与醛酮的羰基发生亲核加成反应后水解可以得到各种醇。反应物为甲醛时生成伯醇，碳链增长一个碳原子。反应物为其他醛和酮时，分别生成仲醇和叔醇。例如：

$$\xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ H_2C=CH-MgBr,\ THF} \qquad (75\%)$$

2）与羧酸衍生物反应

格利雅试剂与羧酸衍生物反应先生成酮，再进一步反应生成叔醇。其中酯为反应物时产率最高。反应机理如下：

$$XMg-R + R^1C(=O)OR^2 \longrightarrow R-C(R^1)(OR^2)-OMgX \xrightarrow{-R^2OMgX} R-C(R^1)=O \xrightarrow{RMgX} R-C(R^1)(R)-OMgX$$

$$\xrightarrow{H^{\oplus},H_2O} R-C(R^1)(R)-OH$$

例如：

$$\xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ CH_3MgI,\ THF}$$

若在低温下用 1mol 格利雅试剂和过量酰氯或酸酐反应，反应也可以停留在酮的阶段。

由于伯酰胺和仲酰胺分子中含有 N—H，格利雅试剂和它们作用分解为烃。叔酰胺（*N*,*N*-二取代酰胺）和格利雅试剂的反应不常用，但某些易得到的叔酰胺，如 DMF 和格利雅试剂作用可以得到甲酰化产物。例如：

$$CH_3(CH_2)_3C\equiv CMgBr + HCON(CH_3)_2 \xrightarrow{} CH_3(CH_2)_3C\equiv CCHO \quad (51\%)$$

DMF

$$m\text{-}CF_3C_6H_4MgBr + H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-N(Ph)-CH_3 \longrightarrow m\text{-}CF_3C_6H_4CHO \quad (90\%)$$

N-甲基-N-苯基甲酰胺

3）与二氧化碳反应

格利雅试剂与二氧化碳作用后水解得到增长一个碳原子的羧酸。这是羧酸的重要合成法之一。反应机理如下：

$$XMg-R \quad O=C=O \longrightarrow RCOOMgX \xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}} RCOOH$$

例如：

$$1\text{-萘基}MgBr + CO_2 \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},H_2O]{(1)\ THF} 1\text{-萘甲酸(COOH)} \quad (70\%)$$

4）与席夫碱和腈反应

格利雅试剂与 C═N 和—C≡N 键发生亲核加成反应，水解后分别生成胺和酮。例如：

$$PhCH_2MgCl + CH_3O-C_6H_4-CH=N-C_2H_5 \xrightarrow{(Et)_2O} CH_3O-C_6H_4-CH(CH_2Ph)-N(CH_2CH_3)-MgCl$$

$$\xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}} CH_3O-C_6H_4-CH(CH_2Ph)-NH(CH_2CH_3) \quad (79\%)$$

$$\text{(CN取代的嘧啶并吲哚嗪)} \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ CH_3CH_2MgI,\ THF} \text{(}-C(=O)-CH_2CH_3\text{取代产物)} \quad (72\%)$$

5）Weinreb 酮合成反应

酰氯、酸酐、酯和 N，O-二甲基羟胺作用生成 N-甲氧基-N-甲基酰胺（Weinreb 酰胺），后者与格利雅试剂（或有机锂化合物）发生亲核加成反应后水解生成酮，这是从羧酸制备酮的重要方法。例如：

$$\text{C}_6\text{H}_{11}\text{COCl} + \text{H}_3\text{CO-NH-CH}_3 \xrightarrow{\text{Py, r. t.}} \text{C}_6\text{H}_{11}\text{CON(OCH}_3\text{)CH}_3 \xrightarrow[\text{THF, r. t.}]{n\text{-BuLi (或}n\text{-BuMgBr)}} \text{C}_6\text{H}_{11}\text{CO}(\text{CH}_2)_3\text{CH}_3 \quad (97\%)$$

6）与 α,β-不饱和羰基化合物反应

格利雅试剂与 α,β-不饱和羰基化合物反应可以得到 1,2-加成产物和 1,4-加成产物：

$$\text{XMg—R} + \text{C=C—C=O} \begin{cases} \xrightarrow{1,2\text{-加成}} \text{C=C—C(R)—OMgX} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{H}^{\oplus}} \text{C=C—C(R)—OH} \\ \xrightarrow{1,4\text{-加成}} \text{C(R)—C=C—OMgX} \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{H}^{\oplus}} \text{C(R)—C(H)—C=O} \end{cases}$$

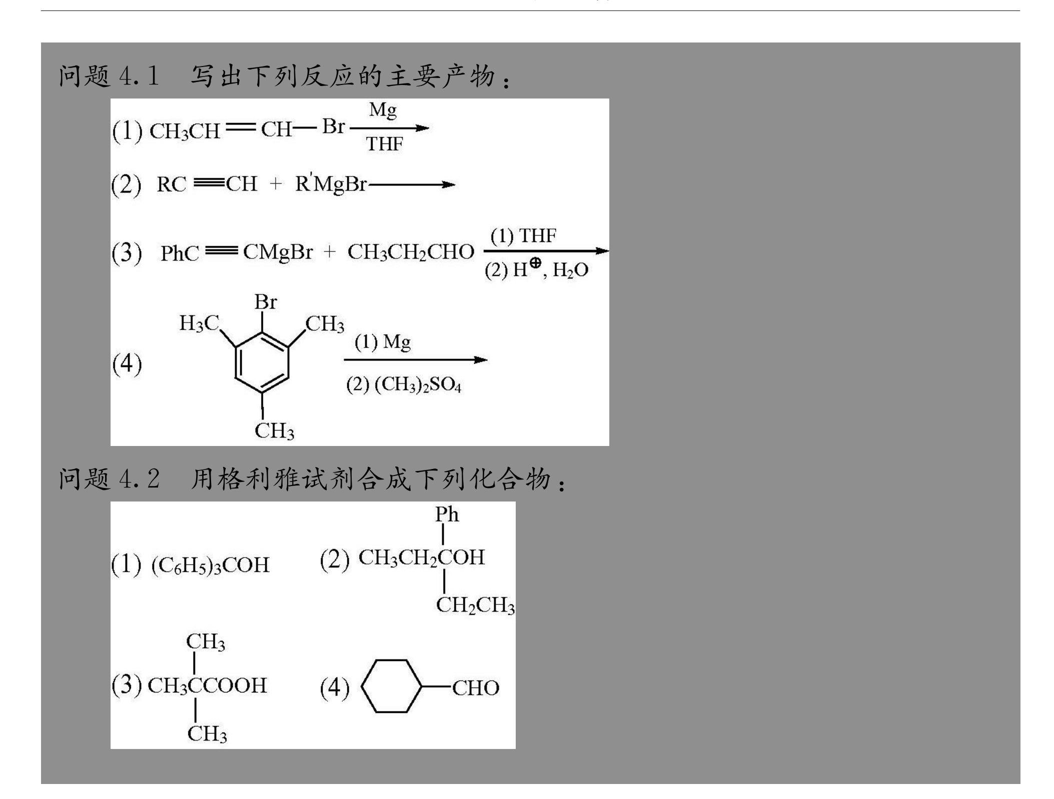
格利雅试剂与 α,β-不饱和羰基化合物反应往往得到 1,2-和 1,4-加成的混合物，但在少量的亚铜盐(摩尔分数＜10％）存在下,主要得到 1,4-加成产物。有机铜化合物是该反应中的中间产物。例如：

$$\text{PhCH}_2\text{MgCl} + \text{CH}_2\text{=CHCO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \xrightarrow[-25\ ℃]{\text{CuCl}} \text{Ph(CH}_2\text{)}_3\text{CO}_2\text{C}_2\text{H}_5 \ (69\%)$$

$$\text{环戊烯酮(缩丙酮保护二醇)} \xrightarrow[\text{HMPA, TMSCl}]{\text{H}_2\text{C=CH—MgBr, CuBr}} \text{3-乙烯基环戊酮(缩丙酮保护二醇)} \quad (80\%)$$

格利雅试剂的反应归纳总结如下：

$$\text{RMgX} \begin{cases} \xrightarrow{\text{R}'\text{X}} \text{R—R}' \\ \xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^{\oplus}} \text{RH} \\ \xrightarrow{\text{HCHO}} \text{RCH}_2\text{OH} \\ \xrightarrow{\text{R}'\text{CHO}} \text{RR}'\text{CHOH} \\ \xrightarrow{\text{R}'\text{COR}'} \text{RR}'_2\text{C—OH} \\ \xrightarrow{\text{CO}_2} \text{RCOOH} \\ \xrightarrow{\text{R}'\text{COOEt}} \text{R}_2\text{R}'\text{C—OH} \\ \xrightarrow{\text{R}'\text{CN}} \text{RR}'\text{C=O} \\ \xrightarrow{\text{R}'\text{CO—N(OCH}_3\text{)CH}_3} \text{RR}'\text{C=O} \\ \xrightarrow{\text{H}_2\text{C=CHCOR}'} \text{RH}_2\text{C—CH}_2\text{COR}' \ / \ \text{H}_2\text{C=CHC(OH)RR}' \\ \xrightarrow{\text{环氧化物(R}')} \text{RCH}_2\text{CH(OH)R}' \end{cases}$$



4.1.2　有机锂试剂

有机锂试剂常用下列方法制备。金属锂与较少活性的卤代烃反应：

$$\mathrm{RBr + 2Li \xrightarrow{醚} RLi + LiBr}$$

卤代烃和有机锂化合物发生金属和卤素的交换反应：

$$\mathrm{RBr + R'Li \xrightarrow{醚} RLi + R'Br}$$

除了卤锂交换以外，有机锂化合物也易和其他有机金属试剂发生金属交换反应，其中锡-锂交换在合成上较为重要。例如：

SnBu$_3$　OMOM　$\xrightarrow[-78\ ℃]{n\text{-BuLi, THF}}$　OMOM　Li

酸性化合物和有机锂试剂作用生成新的有机锂化合物：

N　CH$_3$　+ RLi $\xrightarrow{醚}$ N　CH$_2$Li　+ RH

芳环上存在与锂配位的取代基（如烷氧基、酰胺基等）时，邻位能被锂化，该反应称为 Snieckus 定向邻位金属化（directed ortho metalation）反应。芳环上存在能稳定碳负离子的基团时，其邻位可以被锂化。杂环化合物的锂化一般在杂原子的邻位。例如：

有机锂试剂可以发生格利雅试剂的所有反应。例如，和羰基化合物亲核加成生成相应的产物：

有机锂试剂比格利雅试剂有更强的亲核性。与格利雅试剂相比，有机锂试剂有如下的特点。

1）与羧酸盐反应

有机锂试剂与羧酸盐反应转变成酮。例如：

$$\mathrm{PhLi + PhCOOLi \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},\ H_2O]{(1)\ (Et)_2O} PhCOPh} \quad (70\%)$$

在三甲基氯硅烷存在时则得到高产率的烯醇硅醚。例如：

$$PhCH_2CH(Ph)COOH \xrightarrow[TMSCl,\ 0\ ℃]{MeLi,\ LiBr,\ THF} PhCH_2C(Ph)=C(CH_3)OTMS \quad (88\%)$$

因此有机锂试剂与二氧化碳反应生成的羧酸盐可以继续反应生成对称酮：

$$RLi + CO_2 \xrightarrow{(Et)_2O} RCOOLi \xrightarrow{RLi} R_2C(OLi)-OLi \xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}} RCOR$$

2）与 α,β-不饱和羰基化合物反应

与格利雅试剂不同，有机锂化合物与 α,β-不饱和羰基化合物反应主要生成 1，2-加成产物。例如：

$$CH_2=CHCH_2OTMS + \text{环己-2-烯酮} \xrightarrow[(2)\ H_2O,\ H^{\oplus}]{(1)\ i\text{-}BuLi,\ THF} \text{1-[1-(OTMS)烯丙基]环己-2-烯-1-醇} \quad (82\%)$$

$$CH_3CH=CHCHO + MeO-C\equiv C-Li \longrightarrow MeO-C\equiv C-CH(OH)CH=CHCH_3 \xrightarrow{MnO_2} MeO-C\equiv C-COCH=CHCH_3$$

问题 4.3 写出下列反应的主要产物：

(1) $CH_3Li + PhCH=CHCOOLi \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},\ H_2O]{(1)\ (Et)_2O}$

(2) $C_6H_5CH_2Li + CH_3CH(Br)CH_2CH_3 \xrightarrow{(Et)_2O}$

(3) $(CH_3)_2CHC(=O)CH(CH_3)_2 + (CH_3)_2CHLi \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},H_2O]{(1)\ (Et)_2O}$

(4) 2,6-$(CH_3O)_2C_6H_3Li$ + $HC(=O)-N(CH_3)Ph \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},\ H_2O]{(1)\ (Et)_2O}$

(5) $CH_3CH_2Li + Ph_2C=NPh \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},\ H_2O]{(1)\ (Et)_2O}$

4.1.3 有机铜试剂

有机铜试剂一般分烃基铜和二烃基铜锂两类，它们由不同配比的有机锂试剂

和卤化亚铜作用得到。反应式如下：

$$RLi + CuX \longrightarrow RCu + LiX$$

$$2RLi + CuX \longrightarrow R_2CuLi + LiX$$

二烃基铜锂在有机溶剂中有较大的溶解度，因而是有机合成中常用的有机铜试剂。有机铜试剂在有机合成中有如下的重要反应。

1. 与卤代烃反应

有机铜试剂与卤代烃反应，卤素被烃基取代。即使是不活泼的卤代烃（如乙烯式卤代烃）也可以和有机铜试剂反应，并且原料中烯键的构型保留在产物中。例如：

$$(CH_3)_2CuLi + \underset{Ph}{\overset{H}{>}}C{=}C\underset{H}{\overset{Br}{<}} \longrightarrow \underset{Ph}{\overset{H}{>}}C{=}C\underset{H}{\overset{CH_3}{<}} \quad (81\%)$$

$$\text{2-噻吩基-Cu} + I\text{-}C_6H_4\text{-}OCH_3 \longrightarrow \text{2-噻吩基-}C_6H_4\text{-}OCH_3 \quad (55\%)$$

有机铜试剂对各种基团有较高的反应选择性，对一些活泼基团（如羟基、羰基、氨基等）没有影响。例如：

$$(CH_3)_2CuLi + \text{2-碘环己醇} \xrightarrow{0\ ℃} \text{2-甲基环己醇} \quad (65\%)$$

$$(H_2C{=}\overset{\overset{CH_3}{|}}{C})_2CuLi + Br\text{-环己酮(4-位)} \xrightarrow[0\ ℃]{THF} H_2C{=}\overset{\overset{CH_3}{|}}{C}\text{-环己酮(4-位)} \quad (65\%)$$

2. 与酰卤反应

有机铜试剂与酰卤反应，烃基取代卤素生成酮，这是合成酮的重要方法。酰卤是与有机铜试剂反应的唯一羧酸衍生物，分子中含有的其他类型的羧酸衍生物对反应没有影响。例如：

$$(CH_3)_2CuLi + C_2H_5OOCCH_2CH_2COCl \xrightarrow[-78\ ℃]{} C_2H_5OOCCH_2CH_2COCH_3 \quad (85\%)$$

$$\text{R-}CH_2COOH \xrightarrow[(85\%)]{SOCl_2} \text{R-}CH_2COCl \xrightarrow[(86\%)]{(CH_3CH_2)_2CuLi} \text{R-}CH_2COCH_2CH_3$$

3. 与 α,β-不饱和羰基化合物反应

尽管有机铜试剂不和羰基反应，但和 α,β-不饱和羰基化合物发生 1,4-加成反应。这是将烃基导入 β-位的重要方法。例如，在前列腺素 $PGF_2\alpha$ 的合成中曾两次应用二烃基铜锂与 α,β-不饱和羰基化合物的共轭加成反应。反应式如下：

4. 与环氧化合物反应

有机铜试剂与环氧化合物在温和的条件下反应，得到反式产物。并且烃基进攻空间位阻较小的碳原子，开环得到相应的醇。例如：

$$+ (CH_3CH_2CH_2)_2CuLi \xrightarrow[0\ ℃]{THF} \quad (86\%)$$

5. 偶合反应

烃基铜化合物受热(有时是室温）或二烃基铜锂与氧化剂(包括空气中的氧气）作用发生单电子转移(single-electron transfer）产生自由基,得到自由基偶合产物。例如：

$$Ph_2CuLi \xrightarrow[-78\ ℃]{O_2} Ph—Ph \quad (75\%)$$

$$\xrightarrow{110\ ℃} \quad (91\%)$$

末端炔铜化合物在空气存在下也发生偶联(Glaser 偶联反应)：

$$2R—C≡CH \xrightarrow[EtOH]{CuCl(cat.)} 2R—C≡CCu \xrightarrow[EtOH]{O_2} R—C≡C—C≡C—R$$

用乙酸铜和吡啶也可以使末端炔发生偶联反应(Eglinton procedure)：

Cu(OAc)$_2$, Py
(54%)

4.1.4　有机锌试剂

有机锌试剂由卤代烃和活化的锌制备，或者通过格利雅试剂或有机锂试剂与无水卤化锌交换金属制备，也可由卤代烃、金属镁及无水氯化锌“一锅煮”制备。有机锌试剂的亲核活性比格利雅试剂和有机锂试剂低，可以制备含多种官能团的有机锌试剂而无需进行官能团保护。简单的二烷基锌由烷基碘化锌加热制得。二烃基锌可与醛发生亲核加成反应和与 α,β-不饱和化合物发生共轭加成反应。例如：

Et_2Zn, $Cu(OTf)_2$ (2%), L^* (4%)　(85%)

有机锌试剂最常用的反应是 Reformatsky 反应。α-卤代酸酯在金属锌作用下生成类似于格利雅试剂的有机锌化合物，后者与醛酮发生亲核加成反应生成 β-羟基酸酯，或脱水生成 α,β-不饱和酯。例如：

Zn, THF；$H^{\oplus}$, $-H_2O$　(85%)

Reformatsky 反应中的中间体不需要分离，是“一锅煮”(one-pot) 反应。

问题 4.4 写出下列反应的主要产物：

(1) $((H_3C)(H_2C{=})C—)_2CuLi$ + PhBr ⟶

(2) $((H_3C)HC{=}CH—)_2CuLi$ $\xrightarrow[O_2]{-78\ ℃}$

(3) $[(CH_3)_2CHCH_2]_2CuLi$ + $ClOC—C_6H_4—COOC_2H_5$ ⟶

(4) $(CH_3)_2CuLi$ + $H_2C{=}CHCO_2C_2H_5$ ⟶

问题 4.5 从对甲氧基苯甲醛制备对甲氧基苯丙醛。

4.2 活性亚甲基化合物的反应

在有机化合物中，—CH_2—或—CHR—和两个吸电子基团(硝基、羰基、酯基、氰基等）相连的化合物叫做活性亚甲基化合物。

$H_2C(X)(Y)$ X,Y= —NO_2, —COR, —SO_2R, —COOR, —CN, —C_6H_5等

常见的吸电子基团的吸电子效应的强弱次序为

—NO_2 > —COR > —SO_2R > —COOR > —CN > —C_6H_5

由于两个吸电子基团的吸电子效应的影响，活性亚甲基化合物中的亚甲基或次甲基的氢具有较大的酸性。常见的活性亚甲基化合物的 pK_a 如下：

化合物	$CH_2(NO_2)_2$	$CH_2(NO_2)COCH_3$	$CH_2(COCH_3)_2$	$CH_2(CN)CO_2C_2H_5$
pK_a	3.6	5.1	9.0	9.0

化合物	$CH_2(C_6H_5)COCH_3$	$CH_2(COCH_3)CO_2C_2H_5$	$H_3C—CH(COCH_3)CO_2C_2H_5$	$CH_2(CN)_2$
pK_a	9.6	10.7	11.0	11.2

化合物	$CH_2(SO_2C_2H_5)_2$	$CH_2(CO_2C_2H_5)_2$	$H_3CH_2C—CH(CO_2C_2H_5)_2$
pK_a	12.2	12.7	15.0

从上面的 pK_a 值可以看到化合物的酸性的强弱与相连基团的吸电子效应的强弱有关。吸电子效应越大，其酸性越强。在活性亚甲基上导入烷基后，由于烷基的斥电子效应，其酸性降低。活性亚甲基化合物与碱作用可形成碳负离子(carbanion 或 enol salt)，由于负电荷可以离域在相邻两个吸电子基团上，因而这种碳负离子有较高的稳定性。

活性亚甲基化合物与强碱(如乙醇钠，乙醇的 pK_a 为 15.9）作用可以全部转变成碳负离子：

$$H_2C(X)(Y) + NaOC_2H_5 \rightleftharpoons Na^{\oplus}\ H\overset{\ominus}{C}(X)(Y) + C_2H_5OH$$

pK_a 一般小于 16

活性亚甲基化合物与有机碱如六氢吡啶(pK_a 为 11）作用，前者部分转变为碳负离子，但在有机合成中是有意义的。反应式如下：

$$H_2C(X)(Y) + \text{六氢吡啶(NH)} \rightleftharpoons H\overset{\ominus}{C}(X)(Y) + \text{六氢吡啶}(\overset{\oplus}{N}H_2)$$

活性亚甲基化合物与碱作用形成的碳负离子具有高亲核性，进攻有机分子中电正性的碳原子，发生亲核反应，形成碳碳键。反应式如下：

亲核取代　烃化

亲核加成　酰化

亲核加成　$-H_2O$　缩合

共轭加成(Michael加成)　烃化

这些反应也可以看做是活性亚甲基化合物的烃化、酰化和缩合反应。在烃化、酰化反应中，需要使活性亚甲基化合物全部转变成碳负离子，因而应使用等摩尔的强碱(如乙醇钠、叔丁醇钾、氢化钠等)。而在缩合反应中，一般只需要使

活性亚甲基化合物部分转变成碳负离子，因而使用催化量的三乙胺、六氢吡啶等弱碱即可。

4.2.1　活性亚甲基化合物的烃化反应

活性亚甲基化合物的烃化反应本质上是碳负离子作为亲核试剂的亲核取代反应。反应机理如下：

$$H_2C(X)(Y) \xrightarrow{\text{碱}} X(Y)\overset{\ominus}{C}H \xrightarrow{R-X} X(Y)CH-R + X^{\ominus}$$

在活性亚甲基化合物的烃化反应中，烃化剂常用较活泼的伯卤代烃或磺酸酯。用仲卤代烃一般得不到高产率的烃化产物。叔卤代烃易发生消去反应，不用做烃化剂。例如：

$$\text{2-}(COOCH_3)\text{环戊酮} \xrightarrow[(2)\ C_6H_5CH_2Cl]{(1)\ NaOEt,\ EtOH} \text{2-}(CH_2C_6H_5)\text{-2-}(COOCH_3)\text{环戊酮} \quad (81\%)$$

$$\underset{(1.0\ mol)}{H_3CCOCH_2COOC(CH_3)_3} \xrightarrow[30\ min]{NaH\ (1.1\ mol)} \xrightarrow[(92\ \%)]{BrCH_2COCH_2CH_2COOCH_3\ (1.1\ mol)}$$

$$CH_3COCH(COOC(CH_3)_3)CH_2COCH_2CH_2COOCH_3 \xrightarrow[(87\ \%)]{TFA,\ r.t.} \text{3-乙酰基-2-羟基-5-}(CH_2CH_2COOCH_3)\text{呋喃}$$

环氧化合物也可作烃化剂，在活性亚甲基化合物上导入 β-羟乙基。例如：

$$CH_2(CO_2C_2H_5)_2 \xrightarrow[(2)\ \text{环氧乙烷}]{(1)\ NaOEt,\ EtOH} HC(CO_2C_2H_5)_2-CH_2CH_2OH \xrightarrow{-EtOH} \text{α-}(EtOOC)\text{-γ-丁内酯} \quad (78\%)$$

在烃化反应中，必须使用等摩尔的碱。如果导入两个相同的烃基，可以进行“一锅煮”反应，但应加入两倍量的碱和烃化剂。

$$CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[(2)\ 2C_2H_5I]{(1)\ 2NaOEt,\ EtOH} (C_2H_5)_2C(COOC_2H_5)_2 \quad (83\%)$$

烃化反应所用的碱可根据活性亚甲基化合物的酸性大小来选择。例如，β-二酮有较强的酸性（pK_a 为 9 左右），用碳酸钾作为碱就可以顺利地烃化：

$$CH_3COCH_2COCH_3 \xrightarrow[CH_3COCH_3]{K_2CO_3} \overset{\oplus\ominus}{K}CH(COCH_3)_2 \xrightarrow{CH_3I} CH_3COCH(CH_3)COCH_3 \quad (75\%)$$

使用碱性过强的碱，β-二酮和 β-酮酸酯等能形成双负离子(dianion),导致产生不同的烃化位置和副产物的增加。例如，2,4-戊二酮与氨基钠作用可形成双负离子：

$$\underset{pK_a\ \ 9.0\ (C_3),\ 20\ (C_1)}{CH_3COCH_2COCH_3} + 2NaNH_2 \xrightarrow{NH_3(liq)} \underset{5\ \ 4\ \ 3\ \ 2\ \ 1}{CH_3CO\overset{\ominus}{C}HCO\overset{\ominus}{C}H_2}\ (2Na^{\oplus}) + \underset{30}{NH_3}$$

由于 C_1 形成的碳负离子的亲核性比 C_3 形成的碳负离子强得多，因而优先在 C_1 上发生烃化反应：

$$CH_3CO\overset{\ominus}{C}HCO\overset{\ominus}{C}H_2\ (2Na^{\oplus}) \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ C_6H_5CH_2Cl} CH_3COCH_2COCH_2CH_2C_6H_5 \quad (69\%)$$

利用形成的碳双负离子的烃化，可得到在甲基上烃化的产物。例如：

2-乙酰基环己酮 $\xrightarrow[(3)H_3O^{\oplus}]{(1)KNH_2,\ NH_3(liq);\ (2)\ C_6H_5CH_2Cl}$ 2-($COCH_2CH_2C_6H_5$)环己酮 (58%)

$H_3CCOCH_2COOCH_2CH_3$ (1.0 mol) $\xrightarrow[0\ ℃]{n\text{-}C_4H_9Li\ (2.1\ mol)}$ [$H_2C=C(OLi)CH=C(OLi)OCH_2CH_3$] $\xrightarrow[(87\%)]{\text{5,5-二甲基-2-(2-碘乙基)-1,3-二噁烷}}$ 二噁烷基-$CH_2CH_2CH_2COCH_2COOCH_2CH_3$ $\xrightarrow{CH_3ONa,\ CH_3OH}$

[二噁烷基-$CH_2CH_2CH_2C(ONa)=CHCOOCH_2CH_3$] $\xrightarrow{(CH_3)_2CHCOCH_2CH_2Cl}$ 二噁烷基-$CH_2CH_2CH_2COCH(COOCH_2CH_3)CH_2CH_2COCH(CH_3)_2$

$\xrightarrow{CH_3ONa,\ CH_3OH}$ 环己烯酮（含异丙基、二噁烷基乙基及 $COOCH_2CH_3$） $\xrightarrow[\Delta]{HCl,\ H_2O}$ $OHCCH_2CH_2$-(3-异丙基环己-2-烯酮-2-基) (47 %)

问题 4.6　卤代酮、卤代酸酯也常用做烃化剂。写出下列反应的产物或中间产物：

(1) $CH_3COCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[(2)ClCH_2COCH_3]{(1)NaOEt,EtOH}$?

(2) $CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[(2)\ N\text{-氯代邻苯二甲酰亚胺}]{(1)\ NaOEt,\ EtOH}$? $\xrightarrow[(2)\ ClCH_2COOC_2H_5]{(1)\ NaOEt,EtOH}$? $\xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},\ \Delta;\ (3)\ Py]{(1)\ OH^{\ominus},\ H_2O}$?

丙二酸酯、β-酮酸酯的活性亚甲基的烃化产物经稀碱(5%)水解("成酮水解")、酸化、加热脱羧可以得到各种羧酸和酮。例如：

$$CH_3COCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[(2)\ H_3CO-C_6H_4-CH_2Cl]{(1)\ NaOEt} H_3CO-C_6H_4-CH_2-CH(COOCH_2CH_3)-C(=O)-CH_3$$

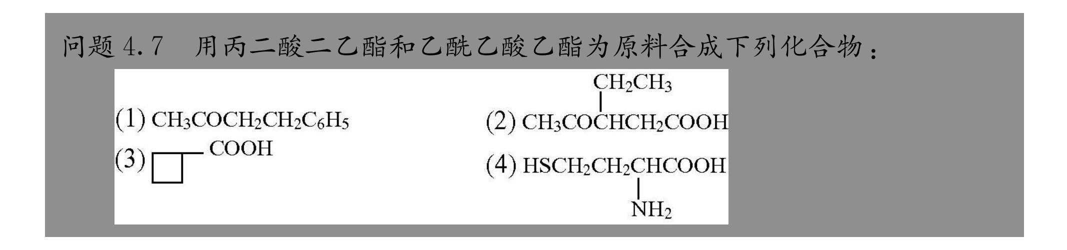
$$\xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus},\ \Delta]{(1)\ 5\%NaOH} H_3CO-C_6H_4-CH_2-CH_2-C(=O)-CH_3\quad(76\%)$$

β-酮酸酯的烃化产物在浓碱(50%)作用下,酮酰基裂解("成酸水解"),酸化后得到羧酸。例如：

$$\text{2-}(CH_2C_6H_5)\text{-2-}(CO_2C_2H_5)\text{环戊酮} \xrightarrow{50\%\ NaOH}(OH^{\ominus}\text{加成中间体}) \longrightarrow NaO-C(=O)-(CH_2)_3-C^{\ominus}(CH_2C_6H_5)CO_2Na$$

$$\xrightarrow{HCl} HOOC(CH_2)_3CH(CH_2C_6H_5)COOH\quad(90\%)$$

$$Cl-C_6H_4-CH[CH(COOCH_2CH_3)COCH_3]_2 \xrightarrow[(2)\ HCl]{(1)\ 50\%\ KOH} Cl-C_6H_4-CH(CH_2COOH)_2\quad(65\%)$$



问题 4.7　用丙二酸二乙酯和乙酰乙酸乙酯为原料合成下列化合物：

(1) $CH_3COCH_2CH_2C_6H_5$　　(2) $CH_3COCH(CH_2CH_3)CH_2COOH$

(3) 环丁烷甲酸（□—COOH）　　(4) $HSCH_2CH_2CH(NH_2)COOH$

4.2.2　活性亚甲基化合物的酰化反应

活性亚甲基化合物(如丙二酸酯、乙酰乙酸乙酯等）的酰化反应类似于其烃化反应。与碱作用后生成的碳负离子与酰化试剂发生亲核加成-消去反应得到酰基化产物。常用酰化剂为酰卤和酸酐。反应机理如下：

$$H_2C(X)(Y) \xrightarrow{B:} XYCH^{\ominus} \xrightarrow{RCOCl} XYCH-C(R)(Cl)-O^{\ominus} \longrightarrow XYCH-C(=O)R$$

与烃化反应不同的是酰化反应不能在醇类溶剂中进行，因为醇会与酰化剂反应。因此酰化反应时常用乙醚、四氢呋喃、DMF 等作为溶剂。

在酰化反应中，常用乙醇镁作为碱。乙醇镁在醚类等溶剂中有良好的溶解度。同时乙醇镁作为碱反应后生成的 C_2H_5OMgCl 可与一酰化产物立即形成盐以抑制二酰化副产物的生成。反应式如下：

$$CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[Et_2O]{Mg(OC_2H_5)_2} CH_3CH_2OMg^{\oplus}\,{}^{\ominus}CH(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[Et_2O]{ClCOOC_2H_5}$$

$$\underset{(88\%)}{CH(COOC_2H_5)_3} + C_2H_5OMgCl \rightleftharpoons [ClMg^{\oplus}\,{}^{\ominus}C(COOC_2H_5)_3 + C_2H_5OH]$$

酰基化的丙二酸酯和乙酰乙酸乙酯经水解、脱羧可得到甲基酮、二酮、β-酮酸酯。例如：

$$C_6H_{11}-C(=O)-Cl \xrightarrow[Et_2O]{CH_3CH_2OMg^{\oplus}\,{}^{\ominus}CH(COOC_2H_5)_2} C_6H_{11}-C(=O)-CH(COOC_2H_5)_2$$

$$\xrightarrow[(2)\ \Delta]{(1) H_2SO_4,\ H_2O} C_6H_{11}-C(=O)-CH_3 \quad (70\%)$$

$$CH_3COCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[(2)\ C_6H_5COCl]{(1)\ Na,\ Et_2O} CH_3COCH(COC_6H_5)COOC_2H_5 \xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}} CH_3COCH(COC_6H_5)COOH$$

$$\xrightarrow[-CO_2]{\Delta} CH_3COCH_2COC_6H_5 \quad (71\%)$$

在抗菌药环丙沙星的合成中，丙二酸二乙酯在乙醇镁存在下用2,4-二氯-5-氟苯甲酰氯酰化后用对甲苯磺酸催化水解脱羧得到合成中间体。反应式如下：

$$\text{2,4-Cl}_2\text{-5-F-C}_6\text{H}_2\text{COCl} + CH_2(COOEt)_2 \xrightarrow[50\ ^\circ\text{C},\ 45\ \text{min}]{Mg(OC_2H_5)_2,\ EtOH} \text{2,4-Cl}_2\text{-5-F-C}_6\text{H}_2\text{COCH(COOEt)}_2$$

$$\xrightarrow[H_2O,\ -CO_2]{TsOH(cat.)} \text{2,4-Cl}_2\text{-5-F-C}_6\text{H}_2\text{COCH}_2\text{COOEt}\quad (82\%)$$

酰基化的β-酮酸酯在氯化铵-氨水溶液中选择裂解除去较小的酰基得到新的β-酮酸酯。例如：

$$CH_3COCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[(2)\ C_6H_5COCl]{(1)\ Na,\ C_6H_6} CH_3COCH(COC_6H_5)COOC_2H_5 \xrightarrow[NH_4Cl]{NH_4OH} C_6H_5COCH_2COOC_2H_5\quad (54\%)$$

问题4.8　从丙二酸二乙酯和其他有机原料合成下列化合物：

(1) 2-硝基苯乙酮（苯环邻位取代：$COCH_3$，NO_2）

(2) 4-硝基苯基酮（苯环对位取代：$COCH_2CH_2C_6H_5$，NO_2）

4.2.3　活性亚甲基化合物的缩合反应

活性亚甲基化合物和醛、酮在碱催化下缩合失去水的反应称为Knoevenagel缩合反应。反应通式如下：

$$\underset{Y}{\overset{X}{}}\!\!>CH_2 + O{=}C\!<\!\underset{R'}{\overset{R}{}} \xrightarrow{\text{弱碱催化}} \underset{Y}{\overset{X}{}}\!\!>C{=}C\!<\!\underset{R'}{\overset{R}{}} + H_2O$$

Knoevenagel缩合反应的机理是活性亚甲基化合物的碳负离子与醛酮羰基的亲核加成-消去反应。反应机理如下：

$$\underset{Y}{\overset{X}{}}\!\!>CH_2 + B^{\ominus} \rightleftharpoons \underset{Y}{\overset{X}{}}\!\!>\overset{\ominus}{C}H + BH$$

$$\underset{Y}{\overset{X^{\ominus}}{CH}} + \underset{R'}{\overset{R}{C}}=O \rightleftharpoons \underset{R'}{\overset{R}{}}C(O^{\ominus})-HC(X)(Y) \xrightleftharpoons{BH} RR'C(OH)-CH(X)(Y) + B^{\ominus} \rightleftharpoons RR'C=C(X)(Y) + H_2O$$

Knoevenagel 缩合反应是可逆的，但可以通过除去反应中生成的水，使反应进行到底。与烃基化和酰基化反应不同，Knoevenagel 反应只要使用催化量的弱碱（如哌啶、吡啶等）就可以使反应顺利进行，这是因为反应中碱可以再生，同时在亲核加成之前并不要求活性亚甲基化合物完全转变成碳负离子。使用弱碱也可避免醛的自身缩合。

醛的反应活性大于酮。醛可以和广泛范围的活性亚甲基化合物发生缩合反应。酮可以和 $CH_2(CN)_2$、$NCCH_2COOEt$ 等发生缩合反应，而与丙二酸二乙酯、乙酰乙酸乙酯缩合时产率很低。例如：

$$PhCHO + CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow{\text{哌啶 (0.05 mol)}} PhCH=C(COOC_2H_5)_2 \quad (78\%)$$

$$\text{糠醛(CHO)} + H_2C(CN)_2 \xrightarrow{\text{哌啶 (0.05 mol)}} \text{呋喃基}-\underset{H}{C}=C(CN)_2 \quad (75\%)$$

用有机胺催化 Knoevenagel 缩合反应时，加入催化量的有机酸（如乙酸）或者用有机酸的胺盐代替有机胺，常能提高产率，这可能与羰基化合物在酸催化下和胺生成高亲电性的亚胺盐（iminium salt）有关。反应通式如下：

$$RR'C=O \xrightleftharpoons{R_2NH,\ H^{\oplus}} RR'C=\overset{\oplus}{N}R_2 + H_2O$$

例如：

$$\text{(3,5,5-三甲基环己-2-烯酮)} + H_2C(CN)_2 \xrightarrow[CH_3COOH(cat.)]{\text{哌啶}} \text{(3,5,5-三甲基环己-2-烯亚基)}=C(CN)_2 \quad (85\%)$$

$$\text{(4-}H_3CO\text{-2-OH-苯甲醛, CHO)} + EtOC(O)CH_2C(O)OEt \xrightarrow[CH_3COOH(cat.)]{\text{哌啶}} \left[\text{(4-}H_3CO\text{-2-OH-苯基)}-CH=C(COOEt)_2\right]$$

$$\longrightarrow \text{7-}H_3CO\text{-香豆素-3-COOEt} \quad (71\%)$$

当活性亚甲基化合物中一个吸电子基团为羧基时，和各种醛缩合得到脱羧产物，形成的双键一般为 *E*-构型，并且反应条件温和，产率相当高。常用催化剂为吡啶、哌啶或者两者的混合物。这一反应称为 Knoevenagel-Doebner 缩合反应。例如：

$$PhCH=CHCHO + PhCH_2COOH \xrightarrow{吡啶/哌啶} [PhCH=CHCH(OH)CH(Ph)COO^{\ominus}] \xrightarrow{(43\%)} PhCH=CHCH=CHPh + CO_2 + H_2O$$

问题 4.9 用合适的原料合成巴比妥催眠药的中间体：

$$(CH_3)(CH_3CH_2CH_2)CH-C(CN)(CH_2CH_3)-COOC_2H_5$$

4.2.4 活性亚甲基化合物的 Michael 加成及相关反应

1. Michael 加成反应

能形成稳定的碳负离子的活性亚甲基化合物与 α,β-不饱和醛、酮、酯、腈、硝基化合物等在碱催化下发生共轭加成反应，这一反应称为活性亚甲基化合物的 Michael 加成反应。反应机理如下：

$$XYCH_2 + B^{\ominus} \rightleftharpoons XYCH^{\ominus} + BH$$

$$XYCH^{\ominus} + R-CR=CR'-CR''=O \longrightarrow R-CR(CHXY)-CR'=CR''-O^{\ominus} \xrightarrow{BH} R-CR(CHXY)-CHR'-CR''=O + B^{\ominus}$$

反应中常用的碱催化剂为哌啶、吡啶、三乙胺或醇钠等。

例如：

$$PhHC=CHCOPh + PhCOCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow{哌啶 (0.25\ mol)} Ph-CO-CH(CH(Ph)CH_2COPh)COOC_2H_5 \quad (93\%)$$

$$H_2C{=}CHCN + CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow{NaOEt(0.1\ mol)} \underset{\displaystyle CH(COOC_2H_5)_2}{H_2C}{-}CH_2CN \quad (55\%)$$

Knoevenagel 缩合反应可生成 α,β-不饱和羰基化合物，如果 Knoevenagel 缩合反应时使用两当量的活性亚甲基化合物，可立即发生 Michael 加成反应。例如：

$$Cl{-}C_6H_4{-}CHO + 2CH_3COCH_2COOCH_2CH_3 \xrightarrow[\text{Knoevenagel缩合}]{\text{哌啶}\ (0.1\ mol)} \left[Cl{-}C_6H_4{-}CH{=}\underset{\displaystyle COOCH_2CH_3}{C}{-}\overset{\displaystyle O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3\right]$$

$$\xrightarrow[(84\%)]{\text{Michael 加成}} Cl{-}C_6H_4{-}CH[CH(COOCH_2CH_3)COCH_3]_2$$

除了活性亚甲基化合物外，其他亲核试剂也可以发生 Michael 加成反应。例如：

$$\text{(TBS保护的噁唑烷酮不饱和酯)} \xrightarrow[\text{除去TBS保护基}]{HF,\ MeCN} \text{(二醇)} \xrightarrow[\text{Michael加成}]{NaHCO_3} [\text{(四氢吡喃中间体)}] \xrightarrow{\text{酯交换反应}} \text{(内酯)}\ (71\%)$$

分子中有多个共轭双键的不饱和羰基化合物发生 Michael 加成反应时，主要生成共轭体系末端的加成产物。

2. Robinson 成环反应

活性亚甲基化合物发生 Michael 加成反应后，继而发生醇醛缩合或 Claisen 缩合反应生成环状化合物，这一反应称为 Robinson 成环（annulation）反应。此反应是合成环状化合物的重要方法。例如：

H_3CO + $HCOOC_2H_5$ $\xrightarrow[C_6H_6]{CH_3ONa}$ (CHO) $\xrightarrow[(C_2H_5)_3N]{}$

$\xrightarrow[H_2O,\ CH_3OH]{KOH}$ (89 %)

3. Mannich 反应和 Eschenmoser 亚甲基化反应

1）Mannich 反应

α,β-不饱和羰基化合物在碱性条件下有时会发生聚合等副反应，影响 Michael 加成反应的进行。由 Mannich 反应得到的 Mannich 碱或 Mannich 碱的季铵盐在碱性条件下受热会分解释放出 α,β-不饱和羰基化合物，后者和活性亚甲基化合物发生 Michael 加成反应可以避免副反应，提高产率。Mannich 加成反应是含活泼氢的化合物(酮、酯、腈、硝基化合物等的 α-H）与甲醛和仲胺(如二甲胺、二乙胺、四氢吡咯等）在弱酸性溶液中进行的缩合反应,生成 β-氨基羰基化合物(Mannich 碱)。反应中使用的甲醛可以是甲醛水溶液、三聚甲醛或多聚甲醛。反应通式如下：

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R^2}{\overset{H}{C}}-R^1 + H-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-H + H-NR_2^3 \xrightarrow{H^{\oplus}} R-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-\underset{R^2}{\overset{R^1}{C}}-CH_2NR_2^3$$

Mannich碱

例如：

$COCH_3$ + HCHO + HN(piperidine)·HCl ⟶ $COCH_2CH_2$—N (60%)

CHO $\xrightarrow[-H_2O]{TsOH}$ [OH, $N^{\oplus}$] ⟶ CHO, N (52%)

末端炔烃、酚和某些杂环化合物也可以发生 Mannich 反应。例如：

Mannich 碱作为合成中间体可直接用于 Michael 加成反应。例如：

$$\xrightarrow[\Delta, -CO_2]{NaOH, H_2O} \quad (72\%)$$

Mannich 反应是合成一些生物碱的关键反应，如假石榴碱的合成：

假石榴碱

2）Eschenmoser 亚甲基化反应

在强碱存在下，酮、酯和内酯等羰基化合物与二甲基亚甲基铵盐作用能在 α-位导入 N,N-二甲氨基甲基(类似于 Mannich 反应)，后者经季铵盐或叔胺氧化物 Hofmann 消去得到 α,β-不饱和羰基化合物，也可直接用于 Michael 加成反应。由于反应的实际结果是在羰基的 α-位导入次甲基，因而这一反应叫做Eschenmoser 亚甲基化反应。反应机理如下：

例如：

LDA, THF; $H_2C=\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2X^{\ominus}$ → $N(CH_3)_2$ → (1) m-CPBA (2) △

问题 4.10 写出下列各步反应的产物：

(1) $C_6H_5COCH_2CH_2CH_3$ + $(HCHO)_3$ + $(CH_3)_2NH \cdot HCl$ $\xrightarrow[\Delta]{C_2H_5OH}$ A $\xrightarrow[\Delta]{OH^{\ominus}}$ B $\xrightarrow[\text{哌啶(NH)}]{CH_3COCH_2COOC_2H_5}$ C

(2) $2CH_3COCH_3 \xrightarrow{Ba(OH)_2}$ A $\xrightarrow[EtONa,\ EtOH]{CH_2(COOC_2H_5)_2}$ B $\xrightarrow[-EtOH]{EtONa}$ C $\xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus},\ \Delta]{(1)\ 5\%NaOH}$ 5,5-二甲基环己烷-1,3-二酮（H_3C, H_3C, O, O）

4.2.5 Baylis-Hillman 反应

α,β-不饱和醛、酮、酯、腈、硝基化合物等在三乙胺或三苯基膦或 1,4-二氮杂双环［2.2.2］辛烷(DABCO）催化下发生 Michael 反应时，形成的烯醇盐能与醛酮的羰基发生亲核加成反应，然后再消去叔胺或叔膦，得到相应的 α-位取代的 α,β-不饱和产物。这一反应叫做 Baylis-Hillman 反应。反应式如下：

$CH_2=CHCOX + RR'C=O \xrightarrow{Et_3N\text{ 或 }PPh_3} HO-CRR'-C(=CH_2)COX$

X=H, R, OR', NH_2, NR_2

$CH_2=CHY + RR'C=O \xrightarrow{Et_3N\text{ 或 }PPh_3} HO-CRR'-C(=CH_2)Y$

Y=CN, NO_2

Baylis-Hillman 反应的反应机理如下：

Et_3N + $CH_2=CHCOX$ → $Et_3\overset{\oplus}{N}CH_2CH=C(O^{\ominus})X$ + $RR'C=O$ → $Et_3\overset{\oplus}{N}CH_2CH(COX)C(O^{\ominus})RR'$（$Et_3N$, H）

$\xrightarrow{Et_3N}$ $Et_3\overset{\oplus}{N}CH_2C(=C(O^{\ominus})X)C(O^{\ominus})RR'$ $\xrightarrow{-Et_3N}$ $CH_2=C(COX)C(O^{\ominus})RR'$ $\xrightarrow{Et_3\overset{\oplus}{N}H}$ $CH_2=C(COX)C(OH)RR'$

例如：

$$\text{CH}_2\text{=CHCO}_2\text{Me} \xrightarrow{PPh_3} [Ph_3\overset{\oplus}{P}CH_2CH=C(OMe)O^{\ominus}] \xrightarrow{Me_2CHCH_2CH_2CHO} \text{Me}_2\text{CHCH}_2\text{CH}_2\text{CH(OH)C(=CH}_2\text{)CO}_2\text{Me}\ (69\%)$$

$$4\text{-}C_{14}H_{29}OC_6H_4CHO + CH_2\text{=}CHCO_2Me \xrightarrow{DABCO} 4\text{-}C_{14}H_{29}OC_6H_4CH(OH)C(\text{=}CH_2)CO_2Me\ (71\%)$$

$$2\text{-}HOC_6H_4CHO + CH_2\text{=}CHCN \xrightarrow[CHCl_3\text{-}H_2O]{DABCO} [\text{4-羟基-3-氰基色烯中间体} \longrightarrow \text{4-羟基-3-氰基色满}] \xrightarrow{-H_2O} \text{3-氰基-2H-色烯}\ (70\%)$$

4.3　醛酮、羧酸衍生物的烃化、酰化和缩合反应

连有两个吸电子基团的活性亚甲基有较强的酸性（pK_a≤16），而连有一个吸电子基团的亚甲基（RCH_2Y 和 R_2CHY）的酸性要弱得多，除了硝基烷烃有较大的酸性（pK_a＝9～10）外，RCH_2Y 和 R_2CHY 类型的化合物（Y 为羰基、酯基、氰基等）的 pK_a 一般为19～27。因此为使它们完全成为碳负离子，必须使用足够强的碱，如 LDA（lithium diisopropylamide，$[(CH_3)_2CH]_2N^- Li^+$）。反应式如下：

$$RCH_2Y + \underset{LDA}{[(CH_3)_2CH]_2\overset{\ominus}{N}Li^{\oplus}} \rightleftharpoons R-\underset{Y}{\overset{\ominus}{C}}HLi^{\oplus} + [(CH_3)_2CH]_2NH$$

$$Y = -COR', \quad -CO_2R', \quad -CN\text{等}$$

在醛、酮、酯的缩合反应中，有一定量的碳负离子存在时，反应就可以顺利进行，因此氢氧化钠、乙醇钠是常用的碱。反应式如下：

$$RCH_2Y + NaOH \rightleftharpoons R-\underset{Y}{\overset{\ominus}{C}}HNa^{\oplus} + H_2O$$

4.3.1　烃化反应

1．直接烃化

醛、酮、酯、酰胺和腈在等当量的强碱（如 LDA、氨基钠）存在下和卤代烃、磺酸酯等烃化剂作用可直接得到 α-烃化产物。例如：

$$CH_3CN + 3CH_3(CH_2)_3Br \xrightarrow[C_6H_5CH_3]{3NaNH_2} [CH_3(CH_2)_3]_3CCN \quad (84\%)$$

(1) 2LDA, THF, −78 ℃；(2) CH_3I, HMPA　(65%)

(1) LDA, HMPA；(2) CH_3I　(77%)

醛酮在碱性条件下易发生自缩合反应(self-condensation)，因此醛酮的直接烃化必须严格控制实验条件。一般是将醛或酮慢慢滴加到过量强碱的非质子溶剂中，使醛酮全部转变成碳负离子。酮羰基两边都有 α-H，如在动力学控制(用很强的碱和非质子性极性溶剂）条件下烃化，主要生成在位阻较小一边烃化的产物。例如：

动力学控制	LDA, DMF	1%	99%
热力学控制	Et_3N, DMF	78%	22%

(1) LDA, DMF；(2) $PhCH_2Br$　53%　+　3%

酮在三甲基氯硅烷存在下烯醇化可得到区域选择性的烯醇硅醚，烃化后硅醚基可以用氟离子（$R_4N^{\oplus} + F^{\ominus}$）除去。例如：

$$C_6H_{13}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \xrightarrow[-78\ ℃]{LDA,\ TMSCl} C_6H_{13}-\overset{OTMS}{\overset{|}{C}}=CH_2 \xrightarrow[R_4N^{\oplus}F^{\ominus}]{H_2C=CHCH_2Br} C_6H_{13}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2-CH_2CH=CH_2$$

2. 间接烃化

醛、酮和羧酸衍生物的 α-位的直接烃化需用很强的碱并在很低温度（−78℃）下反应，同时醛、酮在碱性条件下易发生自缩合反应，不对称的酮易形成两种碳负离子而得到烃化的混合产物。为了避免这些缺点，常将醛、酮转化成烯胺（enamine）、亚胺（imine）等衍生物，发生烃化反应后在酸性条件下水解恢复羰基结构。

1）通过烯胺烃化

至少含有一个 α-H 的醛或酮与仲胺在酸性催化剂（如对甲苯磺酸等）存在下脱水生成烯胺：

$$RH_2C-C(=O)-R^1 + HNR^2R^3 \underset{}{\overset{TsOH}{\rightleftharpoons}} RH_2C-C(OH)(R^1)-NR^2R^3 \xrightarrow{-H_2O} RHC=C(R^1)-NR^2R^3$$

反应是可逆的，用甲苯共沸带出生成的水，使反应完全。烯胺在酸性条件下容易被水解而恢复羰基结构。环状仲胺与醛、酮生成的烯胺最稳定，常用的环状仲胺为四氢吡咯、哌啶和吗啉。

烯胺是 α,β-不饱和胺，由于氮原子上的未共用电子对和双键共轭，β-碳原子上带有部分负电荷：

$$\left[-C=C-\ddot{N}< \longleftrightarrow \ >\overset{\ominus}{C}-C=\overset{\oplus}{N}< \right]$$

因此烯胺可以作为亲核试剂发生各种亲核反应。烯胺与伯、仲卤代烃发生亲核取代反应后水解得到 α-烃基醛或酮：

$$-C=C-NR_2 \xrightarrow{R'X} -C(R')-C=\overset{\oplus}{N}R_2 \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} -C(R')-C=O$$

例如：

$$\text{2-四氢萘酮} \xrightarrow[TsOH]{\text{四氢吡咯}} \text{烯胺} \xrightarrow{PhCH_2Cl} \text{1-}CH_2Ph\text{-亚胺盐}\ Cl^{\ominus} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \text{1-}CH_2Ph\text{-2-四氢萘酮}\ (85\%)$$

$$\text{环己酮} \xrightarrow[TsOH]{\text{四氢吡咯}} \text{烯胺} \xrightarrow{BrCH_2CO_2C_2H_5} \text{2-}CH_2CO_2C_2H_5\text{-亚胺盐} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \text{2-}CH_2CO_2C_2H_5\text{-环己酮}\ (75\%)$$

醛、酮经烯胺烃基化反应的优点是不需要强碱作催化剂，不需要低温反应条件，可以得到唯一的 α-烃基取代醛、酮，没有多烃基化物生成。同时不对称酮经烯胺烃化具有区域选择性，烃化反应主要发生在取代基较少的 α-碳原子上。例如：

$$\text{2-甲基环己酮} \xrightarrow[\text{TsOH}]{\text{四氢吡咯 (NH)}} \text{1-吡咯烷基-6-甲基环己烯} \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ CH_3I} \text{2,6-二甲基环己酮}\ (80\%)$$

2）通过亚胺烃化

首先醛或酮与胺脱水生成亚胺，接着在碱性条件下发生 α-烃基化，然后水解恢复羰基结构：

$$RCH_2CHO + R^1NH_2 \xrightarrow[-H_2O]{} RCH_2CH{=}NR^1 \xrightarrow{碱} R\overset{\ominus}{C}HCH{=}NR^1$$

$$\xrightarrow{R^2X} RCH(R^2)CH{=}NR^1 \xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}} RCH(R^2)CHO$$

例如：

$$(CH_3)_2CHCHO \xrightarrow{C_6H_{11}NH_2} (CH_3)_2CHCH{=}N{-}C_6H_{11} \xrightarrow[(2)\ n\text{-}C_4H_9I]{(1)\ C_2H_5MgBr}$$

$$H_3C{-}C(CH_3)((CH_2)_3CH_3){-}CH{=}N{-}C_6H_{11} \xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}} H_3C{-}C(CH_3)((CH_2)_3CH_3){-}CHO\ (70\%)$$

通过 $RCH_2C(=N)\!-\!X$（N、X 成环）类似的杂环亚胺烃化，是合成 α-烃基化醛的有效方法。其中最重要的杂环亚胺是二氢-1,3-噁嗪（dihydro-1,3-oxazine），制备方法如下：

$$RCH_2CN + \text{HO}{-}CH(CH_3){-}CH_2{-}C(CH_3)_2{-}\text{OH} \xrightarrow{H_2SO_4} \text{2-}RH_2C\text{-4,4,6-三甲基-5,6-二氢-4}H\text{-1,3-噁嗪}\ (50\%\sim65\%)$$

二氢-1,3-噁嗪经烃化、还原、水解可制备各种 α-烃基醛。反应式如下：

$$RH_2C\text{-}(\text{2-oxazine, 4,4,6-trimethyl}) \xrightarrow[\text{THF},\ -78\ ℃]{n\text{-}C_4H_9Li} \left[R\overset{\ominus}{H}C(Li^{\oplus})\text{-oxazine}\right] \xrightarrow{R^1X} RHC(R^1)\text{-oxazine}$$

$$\xrightarrow{NaBH_4} RHC(R^1)\text{-tetrahydrooxazine} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} RR^1CH\text{—}CHO$$

$$RHC(R^1)\text{-oxazine} \xrightarrow[(2)\ R^2X]{(1)\ n\text{-}C_4H_9Li} RC(R^1)(R^2)\text{-oxazine} \xrightarrow[(2)\ H_2O,\ H^{\oplus}]{(1)\ NaBH_4} R^1\text{—}C(R)(R^2)\text{—}CHO$$

例如：

$$PhH_2C\text{-oxazine} \xrightarrow[(2)\ \text{环氧乙烷}]{(1)\ n\text{-}C_4H_9Li} \xrightarrow[(4)\ H_3\overset{\oplus}{O}]{(3)\ NaBH_4} HOCH_2CH_2\text{—}CH(CHO)(Ph)\quad(69\%)$$

3）通过 β-酮酸酯的烃化

某些不对称酮的区域选择性直接烃化难以进行。例如，要使 2-丁酮转变成 3-甲基-2-戊酮：

$$H_3C\text{—}\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2CH_3 \dashrightarrow H_3C\text{—}\overset{O}{\overset{\|}{C}}CHCH_3\ (\boxed{CH_2CH_3})$$

在 β-酮酸酯的亚甲基上烃化，然后水解、脱羧可以得到 α-烃基化的酮。例如：

$$H_3C\text{—}\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[(2)\ CH_3I]{(1)\ NaOEt} H_3C\text{—}\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH(CH_3)COOC_2H_5 \xrightarrow[(2)\ CH_3CH_2Br]{(1)\ NaOEt}$$

$$H_3C\text{—}\overset{O}{\overset{\|}{C}}C(CH_3)(CH_2CH_3)COOC_2H_5 \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus},\ \Delta]{(1)\ 5\%NaOH} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}\text{—}CH(CH_2CH_3)\text{—}CH_3$$

4）通过 α,β-不饱和酮的烃化

α,β-不饱和酮经碱金属/液氨还原产生的烯醇盐与卤代烃等烃化剂作用，可以得到区域选择性的烃化产物。例如：

α,β-不饱和酮与二烃基铜锂发生共轭加成反应产生的烯醇盐如果继续烃化，也可以得到区域选择性产物。例如：

4.3.2 酰化反应

与直接烃化一样，醛酮和羧酸衍生物的 α-位的直接酰化也需要在很强的碱和低温条件下反应。例如：

$$PhCOCH_3 \xrightarrow[(2)\ PhCH{=}CHCOCl]{(1)\ LDA,\ -78\ ℃} PhCOCH(COCH{=}CHPh)_2\ (66\%)$$

$$(CH_3)_2CHCOOC_2H_5 \xrightarrow[(2)\ CH_3COCl]{(1)\ Ph_3CNa} (CH_3)_2C(COOC_2H_5)(COCH_3)\quad (51\%)$$

因此它们的酰化一般通过烯胺、β-酮酸酯等间接酰化方法实现。常用的酰化剂为酰卤和酸酐。例如，酮通过烯胺可以得到高产率的 α-酰化产物，由于酰化产物的碱性太弱，不足以吸收反应中生成的卤化氢，因此需要使用与酰化剂等摩尔的碱(一般为叔胺，如三乙胺)。例如：

4.3.3　Michael 加成反应

仅有一个吸电子基团的 RCH_2Y 类型化合物（醛酮和羧酸衍生物）在强碱（如 LDA）存在时也可以直接发生 Michael 加成反应，例如：

$$(H_3C)_3C{-}\underset{\|}{\overset{}{C}}(=O){-}CH_3 \xrightarrow[DMF]{LDA} (H_3C)_3C{-}C(O^{\ominus}){=}CH_2 \xrightarrow[\text{Michael加成}]{PhHC{=}CHCOPh} (H_3C)_3C{-}CO{-}CH_2{-}CH(Ph)CH_2COPh\ (90\%)$$

为了避免使用很强的碱和低温反应条件，可以通过烯胺等与 α,β-不饱和醛、酮、酯、腈等进行 Michael 加成反应。例如：

烯胺在有机合成中十分重要，烯胺作为醛酮的 α-碳负离子的等价物发生烃化反应、酰化反应及 Michael 加成反应。这些反应一般统称为 Stork 烯胺合成（Stork enamine synthesis）反应。现将本章有关烯胺的反应归纳如下：

X = Cl, Br, I, OTs; Y = Cl, Br, OCOR; Z = CN, COR, COOR, COSR, NO_2

问题 4.11　写出下列反应的主要产物：

(1) 2-苯基环己酮 $\xrightarrow[(2)\ ClCN,(3)\ H_2O]{(1)\ 四氢吡咯,\ H,\ TsOH}$

(2) $\xrightarrow[(2)\ n\text{-}C_4H_9Li,\ (3)\ NaBH_4,\ (4)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ n\text{-}C_4H_9Li(1\ mol),\ ClCH_2CH_2Br}$

(3) $\xrightarrow[(2)\ CH_2{=}CHCOCH_2OCH_3]{(1)\ 四氢吡咯,\ H,\ TsOH}$ $\xrightarrow[(4)\ OH^{\ominus},\ C_2H_5OH]{(3)\ H_3O^{\oplus}}$

4.3.4　缩合反应

醛、酮各自或相互可以发生醇醛缩合反应(aldol reaction),酯与酯、酯与醛、酯与酮可以发生 Claisen 缩合反应(图 4.1)。

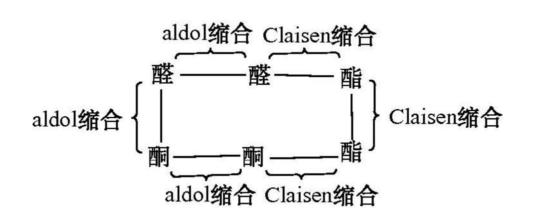


图 4.1　醛、酮、酯的 aldol 缩合和 Claisen 缩合

1. 醇醛缩合(aldol 缩合) 和有关反应

醛、酮在碱或酸催化下缩合成 β-羟基醛酮的反应称为醇醛缩合反应。β-羟基羰基化合物受热易脱水生成 α,β-不饱和羰基化合物。

1) 醛-醛缩合

具有 α-H 的醛可以自缩合。例如：

$$2C_6H_{13}—CH_2CHO \xrightarrow{EtONa} C_6H_{13}—CH_2—CH{=}C(C_6H_{13})—CHO \quad (79\%)$$

具有 α-H 的两种不同的醛缩合生成多种产物的混合物。但芳醛和具有 α-H 的脂肪醛缩合可以得到高产率的 α,β-不饱和醛。例如：

$$4\text{-}(CH_3)_2CH\text{-}C_6H_4\text{-}CHO + CH_3CHO \xrightarrow{NaOH} 4\text{-}(CH_3)_2CH\text{-}C_6H_4\text{-}CH{=}CH—CHO \quad (80\%)$$

2）酮-酮缩合

由于位阻较大和羰基活性较低的原因，酮-酮缩合比醛-醛缩合困难。两种酮缩合时，一般至少其中一种是甲基酮，缩合反应才能进行。例如：

$$\text{1-十氢萘酮} + CH_3C(O)\text{-}(2\text{-}H_3C\text{-环己基}) \xrightarrow{KOC(CH_3)_3} \text{缩合产物} \quad (47\%)$$

脂环酮自缩合或与甲基酮缩合，用碱催化剂时常得到双缩合产物。例如：

$$\text{环戊酮} \xrightarrow{KOH} \text{2,5-二亚环戊基环戊酮} \quad (81\%)$$

二元醛酮环化缩合可得到高产率的缩合产物。例如：

$$CH_3CO(CH_2)_2CO(CH_2)_2COOH \xrightarrow{KOH} \text{2-}CH_2COOH\text{-3-}CH_3\text{-2-环戊烯酮} \quad (97\%)$$

$$\text{2-}CH_3\text{-2-}CH_2CH_2COCH_3\text{-环己酮} \xrightarrow[EtOH]{KOH} \text{4a-}CH_3\text{-八氢萘-2-酮(烯酮)} \quad (89\%)$$

3）醛-酮缩合

醛比酮活泼，因而醛提供羰基，酮提供 α-H 进行缩合。芳醛和酮发生醇醛缩合反应可以得到高产率的缩合产物。例如：

$$\text{呋喃基}—CH{=}CHCHO + \text{环戊酮} \xrightarrow{KOH} \text{呋喃基}—CH{=}CH—CH{=}(\text{环戊酮}){=}CH—CH{=}CH—\text{呋喃基} \quad (100\%)$$

$$\text{二茂铁}—CHO + CH_3C(O)C_6H_5 \xrightarrow{NaOH} \text{二茂铁}—CH{=}CH—C(O)—C_6H_5 \quad (92\%)$$

4）Henry 反应

脂肪族硝基化合物的 α-氢有较大的酸性，因而易和醛、酮发生类似于羟醛缩合的反应（Henry 反应）。例如：

$$\text{(BnO, OBn, OBn 取代的烯醛, CHO)} + CH_3NO_2 \xrightarrow[\substack{CH_3OH \\ (58\%)}]{CH_3ONa} \text{(BnO, OBn, OBn 取代, } CH(OH)CH_2NO_2\text{)}$$

5）Darzen 反应

α-卤代酸酯或 α-卤代酮的 α-氢有较大的酸性，因而也易和醛、酮发生类似于羟醛缩合的反应。在碱性试剂［NaOEt、$(CH_3)_3COK$、NaH 等］条件下，由于卤素的吸电子诱导效应，α-卤代酸酯或 α-卤代酮形成的碳负离子（$Cl\overset{\ominus}{C}HCOEt$）比醛酮的 α-碳负离子稳定。因此，前者进攻醛酮的羰基，然后发生分子内的亲核取代生成 α,β-环氧酸酯。这一反应称为 Darzen 反应。反应式如下：

$$ClCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow{B^{\ominus}} Cl\overset{\ominus}{C}HCOOC_2H_5 + BH$$

$$Cl\overset{\ominus}{C}H(COOC_2H_5) + RR'C{=}O \rightleftharpoons R'{-}\underset{O^{\ominus}}{\overset{R}{C}}{-}\underset{H}{\overset{Cl}{C}}{-}COOC_2H_5 \longrightarrow R'{-}\overset{R}{C}{-}\overset{H}{C}{-}COOC_2H_5\ (\text{C—C 间以 O 成环})$$

生成的 α,β-环氧酸酯经水解、脱羧及重排后可转变成比原料碳原子数多的醛酮。例如，药物布洛芬的合成：

$$(CH_3)_2CHCH_2{-}C_6H_4{-}COCH_3 + ClCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow{(CH_3)_2CHONa}$$

$$(CH_3)_2CHCH_2{-}C_6H_4{-}\overset{CH_3}{C}{-}CHCOOC_2H_5\ (\text{环氧}) \xrightarrow[(2)\Delta,\ -CO_2]{(1)\ H_3O^{\oplus}}$$

$$(CH_3)_2CHCH_2{-}C_6H_4{-}\underset{CH_3}{C}HCHO \xrightarrow{NaClO} (CH_3)_2CHCH_2{-}C_6H_4{-}\underset{CH_3}{C}HCOOH$$

2. Claisen 缩合反应

酯与羰基化合物的 α-H 脱去醇的反应叫做克莱森（Claisen）缩合反应。在强碱作用下，羰基化合物生成 α-碳负离子或烯醇盐。碳负离子作为亲核试剂进攻酯的羰基发生亲核加成-消去反应。反应机理如下：

$$RH_2C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Y \underset{}{\overset{B^{\ominus}}{\rightleftharpoons}} \left[RH\overset{\ominus}{C}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Y \longleftrightarrow RHC=\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{C}}-Y\right]$$

$$O=C(Y)-\overset{\ominus}{C}HR + R'-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OEt \rightleftharpoons R'-\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{C}}(OEt)-CHR-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Y \rightleftharpoons R'-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R}{\overset{H}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Y$$

$$\overset{B^{\ominus}}{\rightleftharpoons} R'-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R}{\overset{\ominus}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Y \xrightarrow{H^{\oplus}} R'-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R}{\overset{H}{C}}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Y$$

Y 为烃基或烷氧基。Claisen 缩合分为酯-酯和羰-酯缩合。常用的碱性试剂为醇钠、叔丁醇钾、氢化钠等。

1）酯-酯缩合

具有 α-H 的酯在强碱作用下可以自缩合。例如：

$$2C_{12}H_{25}CH_2COOEt \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ EtONa} C_{12}H_{25}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{C_{12}H_{25}}{\overset{H}{C}}-COOEt \quad (84\%)$$

具有 α-H 的两种不同的酯缩合生成多种产物的混合物。但没有 α-H 的芳酸酯、甲酸酯、草酸酯及碳酸酯与有 α-H 的酯发生 Claisen 缩合反应可得到单一缩合产物。例如：

$$p\text{-}H_3CO-C_6H_4-COOEt + CH_3CH_2COOEt \xrightarrow[(2)H_3O^{\oplus}]{(1)\ NaOH} p\text{-}H_3CO-C_6H_4-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{CH_3}{\overset{H}{C}}-COOEt \quad (65\%)$$

苯甲酸酯

甲酸酯与有 α-H 的羧酸酯发生 Claisen 缩合，可在酯的 α-位导入甲酰基。例如：

$$HCOOEt + C_6H_5CH_2COOEt \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ EtONa} C_6H_5-\underset{CHO}{CH}COOEt \quad (90\%)$$

甲酸酯

草酸酯与有 α-H 的酯的缩合产物经热解脱羰，可以得到取代丙二酸二乙酯。例如：

$$\underset{COOEt}{\overset{COOEt}{|}} + C_6H_5CH_2COOEt \xrightarrow{EtONa} C_6H_5-\underset{COCOOEt}{CH}COOEt \xrightarrow[-CO]{\Delta} C_6H_5-CH(COOEt)_2 \quad (85\%)$$

草酸酯

碳酸酯活性较差，但使用过量的碳酸酯并不断除去反应中生成的醇可得到取代丙二酸酯。例如：

$$C_6H_5CH_2COOEt + \underset{\text{碳酸酯}}{CO(OEt)_2} \xrightarrow{EtONa} C_6H_5CH(COOEt)_2 \quad (85\%)$$

二元羧酸酯分子内的 Claisen 缩合称为 Dieckmann 缩合反应。例如：

$$\text{(环丙烷-1,2-二)}CH_2COOEt,\ CH_2COOEt \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ NaOEt} \text{(COOEt, =O 双环酮)} \quad (79\%)$$

$$\text{邻-}(NHCH_2COOMe)C_6H_4COOMe \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ NaOEt} \text{3-OH-吲哚-2-COOMe (N-H)} \quad (60\%)$$

有 α-H 和没有 α-H 的两种二元羧酸酯也可以缩合关环。例如：

$$H_3C-CH(CH_2COOEt)_2 + \begin{matrix}COOEt\\|\\COOEt\end{matrix} \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ NaOEt} H_3C\text{-环戊烷(COOEt, O, O, COOEt)} \quad (100\%)$$

$$\text{环丙烷}(COOEt)_2 + \begin{matrix}CH_2COOEt\\|\\CH_2COOEt\end{matrix} \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)NaOEt} \text{螺环(O, O, COOEt, COOEt)} \quad (78\%)$$

Dieckmann 缩合产物经水解，脱羧可得到环酮。例如：

$$\text{螺环(O, O, COOEt, COOEt)} \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus},\ \Delta\ \ -2CO_2]{(1)\ 5\%\ NaOH} \text{螺环二酮(O, O)} \quad (86\%)$$

问题 4.12　写出下列反应的产物：

(1) $\begin{matrix}COOEt\\|\\COOEt\end{matrix} + CH_3CH{=}CHCOOEt \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ NaOEt}$

(2) $HCOOEt + (CH_3)_2CHCOOEt \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ Ph_3CNa}$

(3) $\begin{matrix}CH_2COOEt\\|\\NH\\|\\CH_2COOEt\end{matrix} + \begin{matrix}COOEt\\|\\COOEt\end{matrix} \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ NaOEt}$

(4) 2-(乙氧羰基)哌啶-N-CH_2CH_2COOEt $\xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ NaOEt}$ $\xrightarrow[(4)\ \Delta,\ -CO_2]{(3)\ NaOH}$

(5) $CH_2{=}CHCOOEt$ + CH_2CH_2COOEt—$CH(COOEt)_2$ $\xrightarrow{NaOEt}$

(6) 水杨醛（邻羟基苯甲醛）+ CH_3COCH_2COOEt $\xrightarrow{哌啶}$

2）羰-酯缩合

在碱性催化剂作用下，具有 α-H 的醛酮与酯缩合消去醇生成 β-二酮：

$$RH_2C(C{=}O)R^1(H) + R^2COOEt \xrightarrow{B^{\ominus}} R{-}CH(COR^2){-}COR^1$$

在碱性催化剂影响下，醛酮和酯都会发生自缩合反应。为了防止这种自缩合，一般将反应物醛酮和酯的混合溶液在搅拌下滴加到含有碱催化剂的溶液中。例如：

$$CH_3COOEt + \alpha\text{-四氢萘酮} \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ NaH} 2\text{-}COCH_3\text{-}\alpha\text{-四氢萘酮}\quad (84\%)$$

在 Claisen 羰-酯缩合中，醛酮的 α-碳负离子亲核进攻酯羰基的碳原子。由于位阻和电子效应两方面的原因，草酸酯、甲酸酯和苯甲酸酯比一般的羧酸酯活泼。例如：

$$H_3CO\text{-甾酮} + HCOOEt \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ CH_3ONa} H_3CO\text{-甾酮}(16\text{-}CHO)\quad (100\%)$$

与草酸酯的缩合产物 RCOCOOEt 加热脱羰（CO），可以从酮制备 β-酮酸酯。例如：

$$环己酮 + \begin{matrix}COOEt\\|\\COOEt\end{matrix} \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ NaOEt} 2\text{-}COCOOEt\text{-环己酮} \xrightarrow[-CO]{\Delta} 2\text{-}COOEt\text{-环己酮}\quad (67\%)$$

碳酸酯反应活性较低，但用过量的碳酸酯和提高反应温度，并不断除去生成的醇，也可获得 β-酮酸酯。例如：

环庚酮 + $CO(OEt)_2$ $\xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ NaOEt}$ 2-乙氧羰基环庚酮 (94%)

酯分子中的烃氧基的结构对反应也有影响，酚酯比一般的酯活泼。α,β-不饱和酸乙酯和醛酮在碱催化下发生 Michael 加成反应，但使用酚酯一般起 Claisen 缩合反应：

$PhCH{=}CHCOOEt + PhCOCH_3 \xrightarrow[\text{Michael加成反应}]{NaOEt} PhCH(CH_2COPh)CH_2COOEt$

$PhCH{=}CHCOOPh + PhCOCH_3 \xrightarrow[\text{Claisen缩合反应}]{NaOEt} PhCH{=}CHCOCH_2COPh$

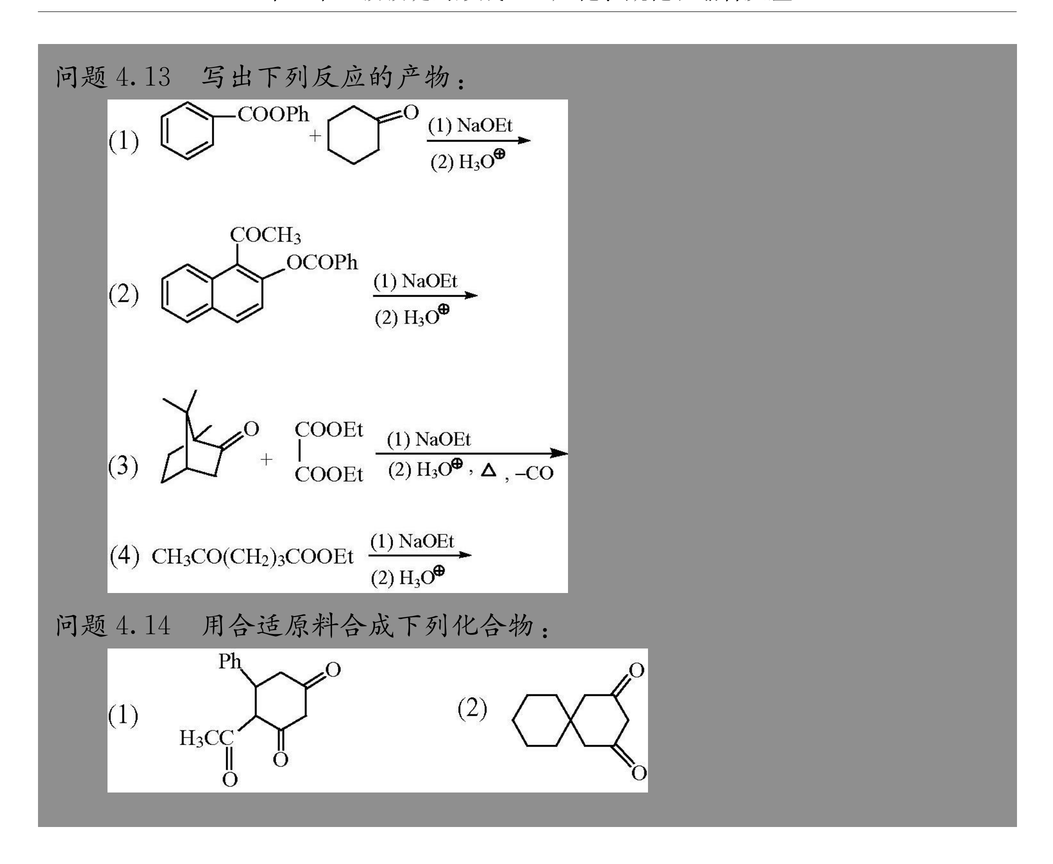
如果酮和酯基在同一分子内，可以发生分子内的酰化和成环反应。例如：

2-乙酰基苯基苯甲酸酯 $\xrightarrow{ROH,\ Py}$ 2-羟基苯基—$C(=O)CH_2C(=O)Ph$ $\xrightarrow{-H_2O}$ 黄酮 (97%)

1-甲基-2-(CH_2COCH_3)环戊烷甲酸乙酯 $\xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ NaH}$ 双环二酮（H_3C, H） (86%)

原甲酸酯和具有 α-H 的醛酮或酯等也可以发生类似的 Claisen 缩合反应。例如：

2,4-二氯-5-氟苯甲酰乙酸乙酯 $\xrightarrow[\Delta]{HC(OEt)_3,\ Ac_2O}$ [ArCOCH(COOEt)CH(OEt)_2] $\xrightarrow{-HOEt}$ ArCOC(COOEt)=CHOEt



3. 其他相关缩合反应

1）Stobbe 缩合反应

醛、酮与丁二酸酯在碱［NaH、KOC(CH_3)$_3$ 等］催化下缩合生成 α-烃亚甲基丁二酸单酯的反应称为 Stobbe 缩合反应。Stobbe 缩合反应是先通过醇醛缩合反应，接着形成内酯，再经碱催化消去而生成缩合产物。例如：

$$(Ar)_2C{=}O + \begin{matrix} CH_2COOEt \\ | \\ CH_2COOEt \end{matrix} \xrightarrow{(CH_3)_3COK} \begin{matrix} Ar \\ | \\ Ar{-}C{-}CHCOOEt \\ | \quad\ \ | \\ {}^{\ominus}O \quad CH_2 \\ \quad\ \ | \\ \quad\ \ C{=}O \\ \quad\ \ | \\ \quad\ \ OC_2H_5 \end{matrix} \longrightarrow$$

$$\begin{matrix} \quad\ \ H \\ \quad\ \ | \\ (Ar)_2C{-}C{-}COOEt \\ | \quad\ \ | \\ O \quad CH_2 \\ \backslash \ / \\ C \\ \| \\ O \end{matrix} \longrightarrow (Ar)_2C{=}C\begin{matrix} COOEt \\ CH_2COO^{\ominus} \end{matrix} \xrightarrow[H^{\oplus}]{H_2O} (Ar)_2C{=}C\begin{matrix} COOEt \\ CH_2COOH \end{matrix} \quad (90\%)$$

位阻较大的酮也可以发生 Stobbe 缩合反应。例如：

$$\text{(2-甲基-1-氧代四氢菲)} + \begin{array}{l} CH_2COOEt \\ | \\ CH_2COOEt \end{array} \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ (CH_3)_3COK} \text{(四氢菲)}{=}\underset{CH_2COOH}{\underset{|}{C}}{-}COOEt \quad (93\%)$$

Stobbe 缩合反应在合成中常用于合成环酮衍生物和 γ-酮酸等。例如：

$$Ph_2C{=}O + \begin{array}{l} CH_2COOEt \\ | \\ CH_2COOEt \end{array} \xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ (CH_3)_3COK} \begin{array}{c} EtOOC\diagdown\ \diagup CH_2COOH \\ C \\ \| \\ Ph\diagup C \diagdown Ph \end{array} \xrightarrow[Ac_2O]{ZnCl_2} \text{(3-苯基-2-}CH_2COOH\text{-茚-1-酮)} \quad (79\%)$$

2）Perkin 反应

芳醛与脂肪酸酐在脂肪酸盐存在下缩合生成肉桂酸衍生物的反应称为 Perkin 反应。反应式如下：

$$ArCHO + (RCH_2CO)_2O \xrightarrow{RCH_2CO_2Na(K)} ArHC{=}\underset{R}{\underset{|}{C}}{-}COOH + RCH_2COOH$$

Perkin 反应的机理与 Claisen 缩合反应是一致的：

$$RH_2C{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2R \xrightarrow{R{-}COO^{\ominus}} \left[RH_2C{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\overset{\ominus}{C}H{-}R \longleftrightarrow RH_2C{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\overset{O^{\ominus}}{\overset{|}{C}}{=}CHR\right]^{-}$$

$$\xrightarrow{ArCHO} \text{(环状中间体)} \longrightarrow ArHC\overset{R}{\underset{OCOCH_2R}{\diagdown}}CH{-}COO^{\ominus} \xrightarrow{(RCH_2CO)_2O} Ar{-}\underset{O{-}\underset{CH_2R}{\underset{|}{C}}{=}O}{\underset{|}{CH}}{-}\overset{R}{\overset{|}{CH}}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2R$$

$$\xrightarrow{碱} Ar{-}CH{=}\overset{R}{\overset{|}{C}}{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}O{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2R \xrightarrow{H^{\oplus}} Ar\ CH{=}\underset{R}{\underset{|}{C}}{-}COOH$$

由于脂肪酸钠(钾）和乙酐在较高的温度(150℃）时生成相应的脂肪酐和乙酸钠(钾)。因此反应原料不需要用相应的脂肪酸酐，可以使用具有两个 α-氢原子的脂肪酸钠(钾）和乙酐。反应式如下：

$$2\,RCH_2COONa(K) + (CH_3CO)_2O \rightleftharpoons (RCH_2CO)_2O + 2CH_3COONa(K)$$

芳醛的芳环上如有吸电子基团，有利于醛基上的亲核加成，因而反应速率较快，产率也较高。如芳环上连有斥电子基团，效果相反。例如：

$$o\text{-}NO_2C_6H_4CHO + C_6H_5CH_2COOH \xrightarrow[\Delta,\ Et_3N]{(CH_3CO)_2O} o\text{-}NO_2C_6H_4CH{=}C(Ph)COOH\quad(72\%)$$

醛基的邻位如有羟基，经 Perkin 反应形成的肉桂酸将失水环化，生成香豆素类化合物。例如：

$$o\text{-}HOC_6H_4CHO + (CH_3CO)_2O \xrightarrow[\Delta]{CH_3COONa} \text{香豆素}$$

用邻硝基苯甲醛进行 Perkin 反应得到邻硝基肉桂酸，经还原后再环合可以得到类似香豆素的氮杂环化合物。反应式如下：

$$o\text{-}NO_2C_6H_4CH{=}CH{-}COOH \xrightarrow{[H]} o\text{-}NH_2C_6H_4CH{=}CH{-}COOH \xrightarrow[\Delta]{H^{\oplus}} \text{2-羟基喹啉}$$

α-氨基酸经酰化后得到的 α-酰基氨基酸在乙酐、乙酸钠存在下与芳醛起 Perkin 反应可以生成氮杂内酯(azalactone)。氮杂内酯是合成氨基酸的中间体。反应通式如下：

$$RC_6H_4CHO + H_2C(COOH)NHCOR' \xrightarrow[CH_3COONa,\ \Delta]{(CH_3CO)_2O} RC_6H_4CH{=}C\text{(氮杂内酯环，2-位 R')}$$

例如：

$$C_6H_5NH_2 + \text{环氧乙烷} \xrightarrow{CH_3COOH} C_6H_5N(CH_2CH_2OH)_2 \xrightarrow[DMF]{POCl_3} p\text{-}(ClCH_2CH_2)_2NC_6H_4CHO$$

$$\xrightarrow[(CH_3CO)_2O/CH_3COONa]{PhCONHCH_2COOH} p\text{-}(ClCH_2CH_2)_2NC_6H_4HC{=}C{-}C{=}O\ (\text{N}{=}\text{C(Ph)}{-}\text{O 环}) \xrightarrow[(2)\ Zn/HCl]{(1)\ CH_3COOH} p\text{-}(ClCH_2CH_2)_2NC_6H_4H_2C{-}CH(NHCOPh)COOH$$

3）芳环 α-H 的缩合反应

邻或对硝基芳烃或吡啶类杂环的 α-、γ-位的亚甲基或甲基，环戊二烯和芴中的亚甲基都有较高的酸性，它们在碱性条件下形成的碳负离子由于负电荷的离域而有较高的稳定性，因此它们可以和醛、酮、活泼的酯（如甲酸酯、草酸酯等）起与醇醛缩合和 Claisen 缩合类似的缩合反应。例如：

问题 4.15　写出下列反应的产物：

4）苯偶姻缩合和有关的反应

芳醛在氰离子的催化下缩合生成二芳基乙醇酮：

$$2\ \mathrm{ArCHO} \xrightarrow[\mathrm{CH_3CH_2OH}]{\mathrm{NaCN}} \mathrm{Ar{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}\underset{OH}{\underset{|}{CH}}{-}Ar}$$

由于用苯甲醛时生成苯偶姻(安息香、二苯乙醇酮),因而这类缩合反应称为苯偶姻缩合(benzoin condensation)反应。

苯偶姻缩合的反应机理如下所示：

CN⊖ … (90%)

反应中，氰离子与一分子苯甲醛的羰基发生亲核加成，由于氰基的吸电子作用，使原来醛基上的氢作为质子离去，转移到氧原子上，形成碳负离子。这样，正电性的羰基碳转变成负电性碳，这种转变称为极性翻转(umpolung)。碳负离子作为亲核试剂与另一分子的醛基发生亲核加成，形成 C—C 键。最后氰离子作为离去基团离开，生成苯偶姻。

芳杂环醛也可以起苯偶姻缩合反应。例如：

NaCN, CH_3CH_2OH (80%)

噻唑季铵盐可以催化脂肪醛或芳醛起苯偶姻缩合反应。例如：

$2CH_3CH_2CH_2CHO$ + (thiazolium salt, $Cl^{\ominus}$) $\xrightarrow[(71\%)]{(CH_3CH_2)_3N}$ $CH_3CH_2CH_2{-}CH(OH){-}CO{-}CH_2CH_2CH_3$

DBU, t-BuOH (80%)

苯偶姻缩合反应中生成的碳负离子可以起亲核取代、亲核加成等亲核反应。例如：

$$\text{2-呋喃甲醛(CHO)} + (CH_3)_2CHI \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus}]{(1)\ NaCN} \text{2-呋喃基}-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH(CH_3)_2 \quad (80\%)$$

苯偶姻缩合反应中生成的碳负离子也可以作为亲核试剂与 α,β-不饱和腈、α,β-不饱和羰基化合物起共轭加成反应，得到 γ-酮基腈或 γ-二酮等化合物。这一反应称为 Stetter 反应。例如：

$$\text{2-呋喃甲醛(CHO)} + H_2C{=}CH{-}CN \xrightarrow[DMF]{NaCN} \text{2-呋喃基}-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_2CH_2CN \quad (63\%)$$

$$H_3C{-}CHO + H_2C{=}CH{-}COCH_3 + \text{噻唑鎓盐}(H_3C,\ HO\text{CH}_2\text{CH}_2,\ N^{\oplus}\text{-CH}_2\text{Ph},\ Cl^{\ominus}) \xrightarrow{(CH_3CH_2)_3N}$$

$$H_3C-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_2CH_2-\underset{\underset{O}{\|}}{C}-CH_3 \quad (61\%)$$

4.4　多组分缩合反应

多组分反应（multicomponent reaction，MCR）是指三个或三个以上化合物"一锅煮"生成一个包含所有组分主要结构在内的化合物的反应。多组分反应缩短了反应步骤，效率高，是符合原子经济性原则的反应，因此多组分反应在较复杂的目标分子的合成中的应用日趋增多。多组分反应的典型代表是早年发现的熟知的三组分反应如 Mannich 反应、Biginelli 反应、Passerini 反应等，近几十年发展的多组分反应有 Smith-Tietze 三组分偶联反应和 Ugi 四组分反应等。

Biginelli 反应是三组分反应。由 β-二酮、β-酮酸酯等活性亚甲基化合物、醛和脲在酸催化下缩合，然后分子内环化得到六元环脲。除了水之外，没有任何副产物生成。反应通式如下：

$$R^1COCH_2COR^2 + R^3CHO + H_2N{-}CO{-}NHR^4 \xrightarrow[-H_2O]{TsOH} R^1CO{-}CH(COR^2){-}CH(R^3){-}NH{-}CO{-}NH{-}R^4$$

$$\longrightarrow \text{六元环脲}(R^3,\ NH,\ C{=}O,\ N{-}R^4,\ R^2,\ COR^1)$$

例如：

Passerini 反应是三组分反应。由羧酸、醛酮和异腈在酸性条件反应得到 α-烃酰氧基酰胺衍生物：

异腈的末端碳同时具有亲核性和亲电性。在 Passerini 反应中，异腈的末端碳作为亲核试剂进攻醛酮的羰基起亲核加成反应，同时亲电进攻羧酸的羰基氧原子，然后重排生成产物：

例如：

Ugi 反应是醛或酮、伯胺、异腈和羧酸“一锅煮”的四组分反应。异腈在反应中的作用与 Passerini 反应类似。醛或酮和伯胺首先缩合形成亚胺鎓盐，异腈作为碳亲核试剂与亚胺双键加成，同时亲电进攻羧酸的羰基氧原子生成亚胺酸酯，然后重排生成产物酰胺基取代的酰胺：

Ugi 反应涉及四个不同的组分，改变各组分使得该反应具有产物多样性，在组合化学和复杂分子的合成中都十分有用。例如，在天然产物 Ecteinascidin 的合成中，利用 Ugi 反应在温和的条件下一步合成了二肽中间体，产率高达 90%。反应式如下：

CH_3CHO + [伯胺] + [异腈] + [羧酸] $\xrightarrow[(90\%)]{CH_3OH}$ [产物]

醛　　伯胺　　异腈　　羧酸

4.5　芳环的烃化和酰化反应

芳环上的烃化和酰化常用傅里德尔-克拉夫茨（Friedel-Crafts）烷基化和酰基化反应，它们是芳环上的亲电取代反应。

4.5.1　Friedel-Crafts 烷基化反应

Friedel-Crafts 烷基化反应（简称傅-克烷基化反应）的烃化剂一般是卤代烃、磺酸酯、醇、环氧化合物和烯烃，此外还有醛、酮等。催化剂可分为两类，一类是路易斯酸，主要是金属卤化物，它们的催化活性大小依次为 $AlCl_3$＞$FeCl_3$＞$SbCl_3$＞$SnCl_4$＞BF_3＞$TiCl_4$＞$ZnCl_2$，其中 $AlCl_3$ 最为常用。另一类为质子酸(如 HF、H_2SO_4、H_3PO_4 等),醇、环氧化合物、烯烃作为烃化剂时常用它们作催化剂。例如：

$$C_6H_6 + ClCH_2C(CH_3){=}CH_2 \xrightarrow{H_2SO_4} C_6H_5C(CH_3)_2CH_2Cl \quad (73\%)$$

当芳环上导入烷基后，芳环更容易发生亲电取代反应，因而常生成二烷基或多烷基芳烃。当烃化剂多于两个碳原子时，由于碳正离子重排，常生成异构化产物。芳环上连有硝基、氰基等强吸电子基团时，反应不易进行，甚至不能发生反应。

在无水氯化锌、四氯化锡或磷酸等催化下，活泼芳烃与甲醛及氯化氢作用，芳环可以被氯甲基化。例如：

4.5.2　Friedel-Crafts 酰基化反应

Friedel-Crafts 酰基化反应（简称傅-克酰基化反应）的酰化剂是酰卤和酸酐，常用的催化剂为 $AlCl_3$、$SnCl_4$、$ZnCl_2$、BF_3 等路易斯酸。羧酸也可以用做酰化剂，催化剂常使用聚磷酸(PPA)等。

芳环上导入一个酰基后，芳环上亲电取代反应的活性降低，因而傅-克酰基化反应的产物一般为一酰基化产物，产率较高。同时酰基化反应中酰化剂的碳链不会发生重排。因此，傅-克酰基化反应在合成上很有价值，广泛用于合成芳酮、

芳酮酸等化合物。例如：

$$\text{间二甲苯} + C_6H_5COCl \xrightarrow{ZnCl_2} \text{2,4-二甲基二苯甲酮} \quad (80\%)$$

$$\xrightarrow{PPA} \quad (93\%)$$

腈也可以作为酰化剂。腈与氯化氢在氯化锌存在下反应生成酮亚胺（ketimine），经水解得芳酮，此反应称为 Hoesch 反应。Hoesch 反应只适用于活泼芳烃。反应式如下：

$$R-C\equiv N \xrightarrow[ZnCl_2]{HCl} \left[R-C\equiv \overset{\oplus}{N}H \longleftrightarrow R-\overset{\oplus}{C}=NH \right]$$

$$+ \ R-\overset{\oplus}{C}=NH\ \overset{\ominus}{Cl} \rightleftharpoons -\underset{R}{C}=\overset{\oplus}{N}H_2\overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow{H_2O} -\underset{R}{C}=O + NH_4Cl$$

烷基苯、卤代苯等与活性较强的卤代腈起 Hoesch 反应可以制备相应的酰化产物。例如：

$$C_6H_6 + Cl_2CHCN \xrightarrow{ZnCl_2} C_6H_5-\overset{\overset{\oplus}{N}H_2}{\overset{\|}{C}}-CHCl_2 \xrightarrow{H_2O} C_6H_5COCHCl_2 \quad (83\%)$$

4.5.3　芳环上的甲酰化反应

1．Gattermann 反应

Gattermann 反应的机理与 Hoesch 反应相似。该反应适用于酚、酚醚、吡咯、吲哚类化合物的甲酰化。例如：

$$\xrightarrow{Zn(CN)_2+HCl} \quad (93\%)$$

2. Vilsmeier 甲酰化反应

Vilsmeier 甲酰化反应常用的酰化剂为 DMF 和 *N*-甲基-*N*-苯基甲酰胺。催化剂常用 $POCl_3$、$ZnCl_2$ 等。该反应适用于酚、酚醚、*N*,*N*-二取代芳胺、多环芳烃、吡咯、呋喃等杂环化合物的甲酰化。例如：

3. Reimer-Tiemann 反应

氯仿在强碱作用下发生 α-消去反应得二氯碳烯，后者作为亲电试剂进攻富电芳环，水解后得甲酰化产物。Reimer-Tiemann 反应适用于酚、*N*,*N*-二取代苯胺和吡咯、吲哚等杂环化合物的甲酰化。例如：

4. Rieche 反应

在四氯化钛或四氯化锡等催化下，以 α,α-二氯甲醚或二氯甲基丁醚为烃化剂，发生芳烃上的亲电取代反应，然后水解可得到甲酰化产物。此反应适用于酚、酚醚、活泼芳烃的甲酰化。例如：

5. Bouveault 反应

芳基金属锂或芳基格氏试剂在低温下与 DMF 或原甲酸酯等甲酰化试剂作用后，酸化水解能得到高产率的芳醛产物。例如：

问题 4.16　写出下列合成的中间产物或试剂：

(1) 苯 + 丁二酸酐 $\xrightarrow{AlCl_3}$ A $\xrightarrow[HCl]{Zn/Hg}$ B $\xrightarrow{SOCl_2}$ C $\xrightarrow{AlCl_3}$ D

(2) 1,8-二羟基蒽醌 $\xrightarrow[Na_2CO_3]{(CH_3)_2SO_4}$ A $\xrightarrow{Zn/CH_3COOH}$ B $\xrightarrow[TiCl_4]{Cl_2CHOCH_3}$ C $\xrightarrow[哌啶]{CH_2(CN)_2}$

4.6　烯烃和芳烃的芳基化反应

将芳基导入烯键和芳环的方法主要有：芳基重氮盐分解产生的自由基与烯键或与芳基的偶联；在过渡金属催化下芳基卤和烯键的偶联；芳基硼酸和芳基卤的偶联。本节介绍第一种方法，后两种方法在第 5 章中介绍。

1. Meerwein 芳基化反应

芳基自由基与烯键偶联的反应称为 Meerwein 芳基化（arylation）反应。芳基自由基由芳基重氮盐在亚铜盐催化下产生。芳基自由基然后与烯键发生自由基加成反应，产生新的自由基，后者经铜离子($Cu^{2\oplus}$）氧化为碳正离子，接着转变成烯或卤代物：

$$Ar\overset{\oplus}{N_2}\overset{\ominus}{Cl} + Cu^{\oplus} \longrightarrow Ar\cdot + N_2 + Cu^{2\oplus}$$

$$Ar\cdot + CH_2{=}CHY \longrightarrow ArCH_2{-}\dot{C}H{-}Y$$

$$ArCH_2{-}\dot{C}H{-}Y + Cu^{2\oplus} \longrightarrow Ar{-}CH_2{-}\overset{\oplus}{C}H{-}Y + Cu^{\oplus}$$

$$Ar{-}CH_2{-}\overset{\oplus}{C}H{-}Y \xrightarrow{-H^{\oplus}} ArCH{=}CHY$$

$$Ar{-}CH_2{-}\overset{\oplus}{C}H{-}Y \xrightarrow{+X^{\ominus}} ArCH_2{-}CH(X){-}Y \xrightarrow{-HX} ArCH{=}CHY$$

例如：

2. Gomberg-Bachmann 反应

用氢氧化钠溶液调节芳基重氮盐的 pH，产生的芳基自由基与芳烃偶联生成联苯型化合物的反应称为 Gomberg-Bachmann 反应。反应的产率一般不高。但用亚硝酸异戊酯为重氮化试剂，用乙酸钠代替氢氧化钠可以提高偶联产率。例如：

分子内的 Gomberg-Bachmann 反应是合成多环化合物的好方法。例如：

习　题

一、写出下列反应的主要产物：

(1) $Ph_2CHCN \xrightarrow[PhCH_2Cl]{KNH_2}$

(2) $NCCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[\text{邻氯苄氯 }(o\text{-}ClC_6H_4CH_2Cl)]{NaOEt}$? $\xrightarrow[(2)\ H^{\oplus};\ (3)\ \Delta,\ -CO_2]{(1)\ OH^{\ominus},\ H_2O}$

(3) 环己基$-CO_2CH_3$ $\xrightarrow[(2)\ CH_3(CH_2)_6I,\ HMPA,\ 25\ ℃]{(1)\ LDA,\ THF,\ -70\ ℃}$

(4) 3-丙酰基-4-甲基-5-苯基-2-噁唑烷酮（Ph、CH_3 顺式） $\xrightarrow[(2)\ PhCH_2Br]{(1)\ LDA}$

(5) $O=$环己基$-OCH_3$（4-甲氧基环己酮） $\xrightarrow{(1)\ \text{哌啶};\ (2)\ MeI;\ (3)\ H_2O}$

(6) $PhCH_2CH(CONH_2)CN \xrightarrow[NH_3]{H_2C=CH-CN}$

(7) $Cl-C_6H_4-CH=CHNO_2 \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},\ H_2O]{(1)\ BrCH_2CO_2C_2H_5,\ Zn}$

(8) 2-甲基-5-异丙基环己酮（CH_3、$CH(CH_3)_2$） $+ H_2C=CH-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \xrightarrow[(2)\ NaOAc,\ HOAc,\ H_2O]{(1)\ \text{哌啶}}$

(9) 邻苯二甲醛（$C_6H_4(CHO)_2$） $+ CH_3CH_2COCH_2CH_3 \xrightarrow{NaOEt}$

(10) $CH_3CO_2C_2H_5 + Ph_2CO \xrightarrow[(2)\ NH_4Cl]{(1)\ LiNH_2}$

(11) $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}-N(CH_3)_2 \xrightarrow[(2)\ THF,\ \text{环己酮}]{(1)\ LDA}$

(12) 2-甲基环己酮 $\xrightarrow[(3)\ NaOAc,\ HOAc,\ H_2O]{(1)\ \text{哌啶};\ (2)\ H_2C=CHCOCH_3}$

(13) $PhCHO + CH_3CH_2CH(COOH)_2 \xrightarrow{Py}$

(14) $C_2H_5O_2CCH_2CH_2CH(CO_2C_2H_5)CH(CO_2C_2H_5)CH_3 \xrightarrow{NaH}$

(15) $CH_3COOCH_3 \xrightarrow[(2)\ ClCO(CH_2)_{12}CH_3\ \ (3)\ H^{\oplus}]{(1)\ LDA}$

(16) 环庚酮 $\xrightarrow[O=C(OC_2H_5)_2]{NaH}$

(17) $\xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},\ H_2O]{(1)\ \text{N-甲基-4-哌啶基}MgBr, THF} \xrightarrow{HF / BF_3}$

(18) PhSH $\xrightarrow[(2)\ H_3PO_4,\ P_2O_5]{(1)\ BrCH_2CH=C(CH_3)_2,\ NaOH}$

(19) $\xrightarrow[NaBH(OAc)_3,\ AcOH]{\text{HN(哌嗪)N—Boc}} \xrightarrow[NaH,\ NMP]{CH_2(COOCH_3)_2}$

(20) $+$ F—C₆H₄—CHO $\xrightarrow{\text{噻唑盐催化剂}}$

二、实现下列转变：

(1) $CH_3NO_2 \longrightarrow\longrightarrow (CH_3)_2C(CH_2NO_2)CH_2COCH_3$

(2) $PhCOCH_2COOC_2H_5 \longrightarrow\longrightarrow PhCOCH_2CH_2CH_2$—(2-吡啶基)

(3) 环己酮 $\longrightarrow\longrightarrow$ 2-$(CH(Ph)CH_2NO_2)$环己酮

(4) 2-$(CO_2C_2H_5)$环己酮 $\longrightarrow\longrightarrow$ 双环酮（CH_3）

(5) $H_3CHC{=}CH{-}CO_2CH_3 \longrightarrow\longrightarrow$ (4-methylglutaric anhydride, H_3C-substituted)

(6) $C_6H_5{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_3 \longrightarrow\longrightarrow C_6H_5{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}C_6H_4{-}OCH_3$

(7) $(CH_3)_2CHCHO \longrightarrow\longrightarrow$ 4,4-dimethylcyclohex-2-enone (H_3C, H_3C)

(8) $C_6H_4(OH)(COCH_3) \longrightarrow\longrightarrow$ 2-$CH(CH_3)_2$-chromone

三、下列转化是全合成丁子香烯(clovene) 的一部分，写出各步反应的合适试剂和反应条件：

OH, $COOCH_3$ —(a)→ O, O —(b)→ OH, OH —(c)→

O, OH —(d)→ O, COOH —(e)→ O, $COOCH_3$ —(f)→

O, O, COOH —(g)→ O, O —(h)→ O

四、从指定起始原料合成下列化合物：

（1）从苯硫酚合成消炎药诺菲呋酮(refecoxib)：

$H_3C{-}SO_2{-}$ (refecoxib structure: O, O, O, S, O)

（2）从异丙苯、二苯甲酮合成组胺受体拮抗剂非那定(fexofennadine)：

(fexofenadine structure: Ph, Ph, OH, N, OH, COOH)

（3）从邻二氯苯、苯甲酸、丁二酸二乙酯合成药物中间体：

Cl

H_3CHN　　Cl

第5章　碳碳键的形成——有机过渡金属配合物和元素有机化合物在碳碳键形成反应中的应用

5.1　有机过渡金属配合物催化碳碳键的形成

近20年来，有机过渡金属配合物催化有机反应的研究发展迅速，已产生了许多反应条件温和、产率高、污染少、区域和立体选择优良的有机反应。其中的一些已实现工业化，产生了巨大的经济效益。例如，Wilkinson均相氢化催化剂Rh[PPh_3]$_3$Cl、Monsanto羰基合成乙酸的催化剂、Sharpless对映选择环氧化催化剂都已在化学工业中应用。本节介绍有机过渡金属配合物催化反应中的基元反应和催化碳碳键形成的重要反应。

5.1.1　有机过渡金属配合物中的化学键

过渡金属一般是指第4、第5、第6三个周期中从ⅢB到ⅠB族(不包括镧系元素)共26个元素。这些过渡金属有未充满电子的(n－1)d轨道，因此它们对带未共用电子对的分子和负离子有强烈的配位倾向，以获得电子达到最邻近的较高原子序数的惰性气体的电子构型。按照杂化轨道理论，(n－1)d、ns、np轨道可以杂化组成各种dsp杂化轨道。空的杂化轨道可以接受配体(带未共用电子对的分子和负离子)的未共用电子对形成配价键；单电子占有的杂化轨道和氢原子的s轨道或其他分子中的单电子轨道(如碳的sp^3杂化轨道)形成M—H或M—C σ键；未参与杂化的充满电子的d轨道将电子反馈到配体的空轨道(常是反键轨道)中形成反馈π键。因此有机过渡金属配合物中的化学键有下面几种类型。

1. 有机过渡金属配合物的化学键的类型

1）金属-烯烃的配价键

Zeise盐

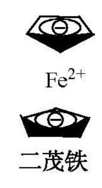
Zeise 盐 $[PtCl_3(CH_2=CH_2)]^-$ 是含有金属-烯烃配价键的配合物。

按照价键理论，$Pt^{2+}(5d^8 6s^0 6p^0)$在形成四配位的配合物时，8 个 5d 电子成对并填满 4 个 5d 轨道，剩余一个空的 5d 轨道与 6s 和 6p 轨道杂化形成四个 dsp^2 杂化轨道，它们分别接受配体卤离子中的未共用电子对和乙烯的 π 电子形成四个配价键。配体乙烯的空的反键轨道 π^* 的对称性与 Pt^{2+} 的已充满电子的 5d 轨道对称性互相匹配，因此 Pt^{2+} 的 5d 电子反馈到乙烯的 π^* 轨道中，形成反馈 π 键。因此烯键配位后被削弱，双键更容易被打开发生加成反应。

计算中心金属周围的价电子数时应包括配体提供的电子数。因此 Zeise 盐中 Pt 的价电子数为：8(Pt^{2+})＋3×2(3 个卤离子配体)＋2(乙烯配体)＝16。

2）夹心配合物的配价键

过渡金属易与芳烃(如苯)、非苯芳烃(如环戊二烯负离子)等形成夹心配合物，如二茂铁。二茂铁是亚铁离子与两个环戊二烯负离子形成的配合物。亚铁离子是与环戊二烯负离子的整个环相连。因此中心亚铁离子价电子数为：6(Fe^{2+})＋2×6(两个环戊二烯负离子配体)＝18。



二茂铁

3）金属-羰基的配价键

一氧化碳的叁键由一个 σ 键和两个 π 键组成，其中一个 π 键是正常的 π 键，另一个是由氧提供一对电子与碳形成的 π 键。因而 CO 分子中碳原子周围的电子云密度高于氧原子，当 CO 与过渡金属配位时，一般碳原子是配位原子。同时过渡金属未参与杂化 d 轨道的电子对反馈到 CO 空的反键轨道 π^* 中。

$$M + :C\equiv O \longrightarrow [M-C\equiv O \longleftrightarrow M=C=O]$$

金属-一氧化碳的M—C成键

因此 CO 分子中叁键被削弱，在以甲醇为原料的羰基合成中得到乙酸。

例如：四羰基镍 $Ni(CO)_4$ 的中心金属原子 Ni 的价电子数为：10(Ni^0)＋2×4(四个 CO 配体)＝18。

OC, CO, Ni, OC, CO

四羰基镍

4）金属-烷基 σ 键

过渡金属中单电子占据的杂化轨道可以和碳原子的 sp^3 杂化轨道或氢原子的 s 轨道形成 M—C 和 M—H σ 键，但成键电子对偏向碳和氢原子，是极性的 σ 键，因此易发生各种反应。在计算中心金属原子的价电子数时，由碳或氢原子提供形成 M—C 和 M—H σ 键的一个电子应计入价电子总数中。例如：

五羰基甲基锰

中心金属的价电子数为：7（Mn^0）＋5×2（五个 CO 配体）＋1（M—CH_3 中 CH_3 提供一个电子）＝18。由于 Mn—CH_3 中成键电子对偏向碳原子，因而锰氧化数为＋1。

2. 18-16 电子规则

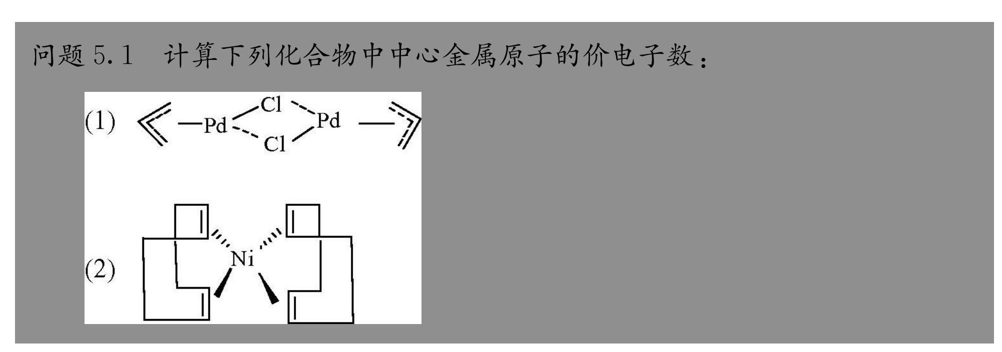
从上面的例子可以看到，在过渡金属有机配合物中，中心金属原子的价电子数常常是 18 或 16，称为 18-16 电子规则。达到 18 电子的称为配体饱和，达到 16 电子的称为配体不饱和。例如：

二(三苯基膦)羰基乙烯氢化铑

中心金属的价电子数为：9（Rh^0）＋1（氢原子提供一个电子形成 Rh^0—H σ 键）＋2（一个乙烯配体）＋2×2（两个 Ph_3P 配体）＋1×2（CO 配体）＝18。由于 Rh—H σ 键中，成键电子对偏向氢原子，因而铑的氧化数为＋1。

利用 18-16 电子规则不仅可以推断过渡金属有机化合物的结构，而且可以预测它们可能发生的各种反应。

问题 5.1　计算下列化合物中中心金属原子的价电子数：





5.1.2 有机过渡金属配合物催化反应中的基元反应

过渡金属配合物催化的有机合成反应通常是由几个基元反应组成的。它们包括配位-离解反应、氧化-加成反应、还原-消除反应、插入-反插入反应。

1. 配位-离解反应

配位-离解(association-dissociation)是过渡金属配合物在溶液中最常见的反应。尤其是在催化反应中，底物与催化剂中心金属的配位是先决条件，然后才能进行其他反应。同时又有配体离解，以便为下一步的配体空出位置，否则催化反应就不能循环进行。对于路易斯碱配体的配位-离解，伴随着金属价电子数的改变。例如：

$HRh(CO)(PPh_3)_2$ + PPh_3 ⇌(配位 / 离解) $HRh(CO)(PPh_3)_3$

16电子　　　　18电子

对于 18 电子的配合物，一般先发生离解，失去一个配体形成 16 电子配合物，配体不饱和的 16 电子配合物又和其他路易斯碱配体发生配位反应。如果配体是路易斯酸，16 电子和 18 电子配合物都可以发生配位和离解反应。由于路易斯酸既不带入也不带走电子对，所以与路易斯酸的配位和离解反应时中心金属价电子总数不变。例如：

$IrCl(CO)(PPh_3)_3$ + BF_3 ⇌(配位 / 离解) $IrCl(CO)(BF_3)(PPh_3)_3$

18电子　　　　18电子

2. 氧化-加成反应

在氧化-加成反应(oxidation-addition)中，起始配合物是配位不饱和的，只有配位不饱和的金属有机配合物才能发生氧化-加成反应。反应式如下：

$$L_nM + A—B \rightleftharpoons L_nM\langle^{A}_{B}$$

$$RhCl(PPh_3)_3 + H_2 \rightleftharpoons RhClH_2(PPh_3)_3$$

16电子　　18电子

这是与 H_2 的氧化-加成反应，是顺式加成。三(三苯基膦)氯化铑是 16 电子构型，是配位不饱和的，与 H_2 反应后形成两个新的 Rh—H σ 键，为 18 电子构型，是配位饱和的。铑的氧化数从＋1 上升为＋3。该反应的逆反应为还原-消除反应。

上述反应是均相催化反应的重要环节，生成的双氢配合物是反应的活性中间体。

卤代烃的 C—X 键，芳烃、醛基的 C—H 键，羧酸衍生物的 α-位的 C—H 键，醚、酯等的 C—O 键都能起氧化-加成反应。

3. 还原-消除反应

$$L_nM\langle^{A}_{B} \rightleftharpoons ML_n + A—B$$

还原-消除反应是氧化-加成反应的逆反应，伴随着中心金属原子氧化数的降低和配位数的减少，它是催化反应循环中放出有机产物的环节。当 A、B 是烷基或芳基时，则还原-消除得到偶联产物。若 A、B 中一个是 H 时，则得到氢化产物。例如：

(Py)₂Ni 环戊烷配合物 + 马来酸酐 → (Py)₂Ni(马来酸酐) 配合物 → 环丁烷产物

4. 插入-反插入反应(insertion-deinsertion)

一些不饱和配体(如 CO、$CH_2=CH_2$ 等)可插入到过渡金属配合物的 M—C 或 M—H σ键之间，形成一个新的σ键，这种反应叫做插入反应。这些被插入的不饱和配体可以来自过渡金属有机配合物分子的内部，来自内部的插入伴随中心金属原子氧化数的降低。其逆反应为反插入反应。例如：

（分子内插入）

18电子　　16电子

18电子　　16电子

问题 5.2　指出下列反应的类型，并计算中心金属原子的价电子数：

(1)

(2)

(3)

用甲醇和 CO 在可溶性铑盐和 HI 存在下合成乙酸，称为 Monsanto 乙酸合成法，这是过渡金属配位均相催化反应在技术上最成功的例子之一。该反应已实现工业化生产，产率可达 99%。反应过程如图 5.1 所示。可溶性铑盐与碘和 CO 发生配位得 **1**，与 CH_3I 氧化加成得到 18 电子的 **2**，经分子内插入得 **3**，配体 CO

再配位形成 **4**，**4** 还原消除得到产物并再生 **1**，完成一个循环，再发生新的一轮反应。反应起始时加入一点碘即可，因而碘也称为促进剂。

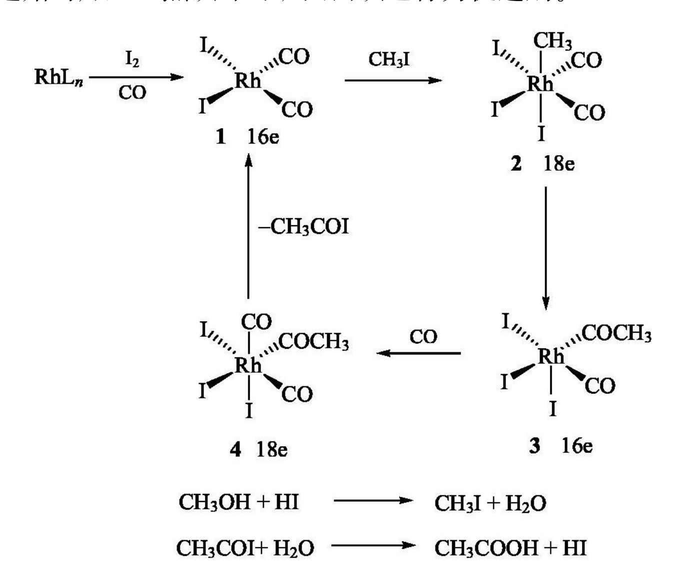


图 5.1　Monsanto 乙酸合成法的反应机理

5.1.3　有机钯配合物催化碳碳键形成的反应

在有机过渡金属配合物的催化反应中，有机钯配合物研究得最多，用途最广泛。近年来，已经发展出许多有重要应用价值的有机钯配合物的催化反应，其中 Heck 反应、Suzuki 反应、Stille 反应等已成为形成碳碳键和构建复杂分子的碳架的重要方法。

1．Heck 反应

Heck 反应是烯的芳基化或芳环的烯基化反应。其通式为

$$RX + H\text{-}CH{=}C\text{-}Z \xrightarrow[B:]{Pd(OAc)_2,PPh_3} R\text{-}CH{=}C\text{-}Z + HB$$

式中，X 为 Br，I，OTf(三氟甲磺酸酯)等；Z 为 Ph，CN，CO_2R 等吸电子基团；R 为芳基，烯基。

钯的用量为 1%～5%（摩尔分数），常用乙酸钯，配体一般用三苯基膦，碱常用三乙胺等叔胺和无机碱，常用的溶剂为 THF、DMF、$CHCl_3$、CH_3CN 等。反应产物烯烃具有立体专一性。Heck 反应的机理如下：

$$Pd(OAc)_2 + 2L \rightleftharpoons Pd(OAc)_2L_2 \rightleftharpoons PdL_2 + 2AcO^{\ominus}$$

$L=PPh_3$

$PdL_2 + RX$ (A) —氧化加成→ B —$-L$，配位，离解→ C —插入，$+L$，配位→ D —碳碳键旋转→ E —顺式消除→ 烯烃 + F —$N(Et)_3$→ PdL_2 (A)

卤代烃首先与零价钯发生氧化加成反应生成中间体 **B**，钯的氧化数为＋2。烯烃配位，配体离解生成中间体 **C**，烯烃插入，配体配位得 **D**。为了可以发生顺式的 β-消除反应，**D** 的碳碳键发生旋转，得到 **D** 的构象异构体 **E**，**E** 发生顺式的 β-消除反应，生成烃基化的烯烃产物和钯氢配合物 **F**。在碱的作用下再生催化活性的零价钯，从而完成催化反应循环。

Heck 反应是一种均相催化反应，反应条件温和、产率高，是形成碳碳键的好方法。例如：

$Pd(OAc)_2, PPh_3$；$K_2CO_3, Bu_4\overset{\oplus}{N}\overset{\ominus}{Cl}$　(66%)

$Pd(OAc)_2$, PPh_3；Et_3N, CH_3CN　(68%)

在 Heck 反应中，碘化物最活泼，溴化物次之，氯化物通常条件下难以反应。例如：

$$\text{Pd(OAc)}_2\text{, PPh}_3;\ \text{CH}_3\text{CN, Et}_3\text{N}\ (81\%)$$

$$\text{Ph, PPh}_3;\ \text{Pd(OAc)}_2\text{, Et}_3\text{N}\ (46\%)$$

反应物分子中有两个烯键时，常发生串联的 Heck 反应。例如：

$$\text{Pd(OAc)}_2\text{, PPh}_3;\ \text{THF, 65 ℃}\quad (90\%)$$

2. Suzuki 反应

Suzuki 反应是有机硼酸或硼酸酯在零价钯催化下的烯基化和芳基化反应。Suzuki 反应的通式为

$$\text{RX} + \text{R'CH=CHB(OH)}_2 \ /\ \text{ArB(OH)}_2 \xrightarrow[\text{B:}]{\text{Pd(OAc)}_2\text{, PPh}_3} \text{R'CH=CHR} \ /\ \text{Ar—R} + \text{HB}$$

X＝Br，I，OTf 等；R＝芳基，烯基

Suzuki 反应也只需要使用催化量的乙酸钯，反应条件和反应机理与 Heck 反应相似。Suzuki 反应的产物也具有立体专一性。例如：

$$\text{ArB(OMe)}_2 + \text{Br—CH=CH—Bu} \xrightarrow[\text{(Et)}_3\text{N}]{\text{Pd(OAc)}_2\text{, PPh}_3} \text{Ar—CH=CH—Bu}$$

$$\text{ArB(OMe)}_2 + \text{Br—CH=CH—Bu} \xrightarrow[\text{(Et)}_3\text{N}]{\text{Pd(OAc)}_2\text{, PPh}_3} \text{Ar—CH=CH—Bu}$$

Suzuki 反应的条件温和，醛、酮、酯、羟基等官能团都不受影响。例如：

卤代芳基的芳环上有吸电子基时，有利于反应的进行。例如：

有机硼酸和硼酸酯可以从格利雅试剂或有机锂试剂得到。反应通式如下：

$$RMgX + B(OMe)_3 \longrightarrow RB(OMe)_2 \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} RB(OH)_2$$

例如：

频哪醇二硼酸酯（pinB-Bpin）、乙烯式卤代烃和卤代芳烃在三苯基膦或 1，1′-二（二苯基膦基）二茂铁（dppf）配体、氯化钯催化下能生成相应的硼酸酯（Miyaura 硼酸化反应）。反应通式如下：

$PdCl_2(PPh_3)$ 碱　pinB-Bpin　ArX $PdCl_2(dppf)$ 碱

例如：

pinB-Bpin $PdCl_2(PPh_3)$ CH_3COOK, DMF (83%)

Miyaura 硼酸化反应和 Suzuki 反应常组成串联反应，形成的硼酸酯可立即发生 Suzuki 反应。例如：

pinB-Bpin $PdCl_2(dppf)$ CH_3COOK, DMF (45%)

3. Stille 反应

Stille 反应是有机锡化合物在零价钯催化下的烯基化和芳基化反应。其通式为

$$RX + R^1Sn(R^2)_3 \longrightarrow R—R^1 + (R^2)_3SnX$$

X＝Br，I，OTf 等；R＝烯基，芳基；R^1＝烯基，芳基，烯丙基等；

R^2＝甲基，乙基，正丁基等

Stille 反应的优点是有机锡化合物在空气和湿气中是稳定的，大多数官能团对反应没有影响，因此不必进行官能团保护，同时反应产物也具有立体专一性。例如：

$PdCl_2$,PPh_3 DMF (78%)

$Pd(PPh_3)_4$ LiCl,DMF (90%)

H_3C Br + $Bu_3SnCH_2OCH_3$ $PdCl_2$,PPh_3 HMPA OCH_3 (70%)

Stille 反应中从锡原子上转移基团的从易到难的大致次序为

炔基>烯基>芳基>苄基>甲基>烷基

4．Sonogashira 反应

Sonogashira 反应是末端炔烃化合物在零价钯和亚铜盐催化下的烯基化和芳基化反应，羟基、羰基等大多数官能团对反应没有影响。其通式为

$$R^1—X + H—C \equiv C—R^2 \xrightarrow[CuX,\ Et_3N]{PdCl_2,PPh_3} R^1—C \equiv C—R^2$$

X=Br, I, OTf 等；R^1＝芳基，烯基；

R^2＝H，芳基，烯基，烃基，SiR_3

Sonogashira 反应条件温和，一般在室温下进行。同时只需用催化量的亚铜盐，避免了炔化亚铜爆炸的危险。例如：

5．Negishi 反应

Negishi 反应是有机锌、镁等化合物在零价钯催化下的芳基化、烯基化反应。

反应通式如下：

$$RX + R'MX \longrightarrow R—R' + MX_2$$

M=Mg, Zn 等；R=芳基，烯基；

X=Cl, Br, I, OTf 等；R'=芳基，烯基，伯烷基

例如：

Cl, OTf + $IZnCH_2CH_2COOEt$ —$Pd(OAc)_2$, PPh_3 / LiCl→ $CH_2CH_2CO_2Et$, Cl (85%)

CN, Cl + ClZn, CH_3 —$Pd(OAc)_2$, PPh_3 / LiCl→ CN, CH_3 (97%)

ZnBr + CH_3, Br —$Pd(OAc)_2$,PPh_3 / THF→

除钯有机配合物外，其他过渡金属有机配合物催化烯基化和芳基化的研究也取得了重大的进展。例如：

H_3C, H, $H_3C(H_2C)_5$, I + CH_3CH_2MgBr —$NiCl_2$, dppe→ H_3C, H, $H_3C(H_2C)_5$, CH_2CH_3

OCH_3MgBr + Br —$NiCl_2$, dppe→ OCH_3

dppe=$Ph_2PCH_2CH_2PPh_2$

问题 5.3　写出下列反应的产物：

(1) I, S, I, Cl, Cl + S, $B(OH)_2$ —$PdCl_2$, PPh_3 / Na_2CO_3→

(2) + Br, Br —$PdCl_2$, PPh_3 / Na_2CO_3→

(3) MeO_2C–CH=C(OMe)–CH_2Br + Bu_3Sn–CH=CH–CH_3 $\xrightarrow[\text{THF}]{PdCl_2,\ PPh_3}$

(4) 邻苯二甲酰氯 + $(Me_3SnCH_2)_2C=CH_2$ $\xrightarrow[\text{THF}]{PdCl_2,\ PPh_3}$

5.2　有机硅试剂在碳碳键形成反应中的应用

在有机化学中，把 H、O、N、X 以外的非金属元素 Si、P、S、B、Se 等原子叫做杂原子。含有碳-杂原子键的化合物一般称为元素有机化合物。元素有机化合物有许多独特的反应，且许多反应有良好的化学、区域和立体选择性。因此，它们提供的许多新的合成方法和新的合成试剂已广泛应用于天然产物、药物和精细化学产品的合成中。本节主要讨论有机硅试剂在碳碳键形成反应中的应用。

5.2.1　硅的成键特点

硅和碳同族，位于碳之下，外层电子构型为 $3s^2 3p^2$，硅以 sp^3 杂化轨道互相成键并和其他元素的原子成键形成四面体结构。但是硅和碳不同，硅的原子半径比碳大，同时硅有空的 3d 轨道，可以参与成键。因此，硅形成的键有如下的特点。

(1) 硅原子的半径比碳大，因而硅硅键(Si—Si)比碳碳键(C—C)弱，硅不能像碳那样形成长链化合物。同时硅的 p 轨道不能和碳或氧的 p 轨道互相有效地重叠，因而 Si═C、Si═O、Si═Si 是不稳定的，难以存在于稳定的化合物中。

(2) 由于硅的空 d 轨道参与成键，因而硅容易与 O、F 等原子结合。例如，用含氟的试剂如 TBAF(氟化四丁基铵)可方便地将硅醚保护基除去。例如：

$$p\text{-}TBDMSO\text{-}C_6H_4\text{-}CH_2OH \xrightarrow[\text{THF, 0 ℃}]{\text{TBAF}} p\text{-}HO\text{-}C_6H_4\text{-}CH_2OH \quad (85\%)$$

(3) 硅的电负性比碳和氢小，因而在 Si—C 和 Si—H 键中呈电正性。

δ−　δ+	δ−　δ+	δ−　δ+
C—H	Si—H	C—Si
2.5　2.1	1.74　2.1	2.5　1.74

因此硅比碳容易受亲核试剂的进攻。例如，三甲基氰化硅可以代替氰化氢（HCN）与醛酮的羰基发生亲核加成反应。反应式如下：

$$\text{Me}_2\text{C=O} + \overset{\delta+}{\text{Me}_3\text{Si}}-\overset{\delta-}{\text{CN}} \longrightarrow \text{Me}_2\text{C(CN)(OSiMe}_3)$$

TMSCN / CHCl$_3$ (95%)　OTMS　CN　(1) LAH　(2) H_2O / NaOH (98%)　OH　NH_2

（4）由于硅原子空的 3d 轨道易接受其他原子的 p 电子起到吸引电子的作用，因而硅有稳定 α-碳负离子的作用。同时由于碳硅键和 β-碳上空的 p 轨道有效的超共轭效应，硅有稳定 β-碳正离子的作用（图 5.2）。由于硅原子成键时的这些特点，烯醇硅醚、硅稳定的 α-碳负离子（硅叶立德）、乙烯基硅烷和烯丙基硅烷等是多种有机反应尤其是形成碳碳键反应的重要试剂。

硅稳定的α-碳负离子(硅叶立德)

图 5.2　碳硅键和 β-碳上的 p 轨道有效的超共轭效应（稳定 β-碳正离子）

5.2.2　烯醇硅醚

1. 烯醇硅醚的制备

醛、酮、酯在碱性试剂存在下与三烷基氯硅烷反应可制得烯醇硅醚。常用的溶剂为 DMF、THF、HMPA 等。例如：

$$CH_3CH_2COOC_2H_5 + (CH_3)_3SiCl \xrightarrow[\text{THF, HMPA}]{\text{LDA}} CH_3CH{=}C(OC_2H_5)(OTMS) \quad (100\%)$$

对于不对称的酮，若用弱碱（如三乙胺）则得到热力学控制产物；若用强碱（如 LDA）则得到动力学控制产物。如下所示：

α,β-不饱和酮用活泼金属/液氨溶液还原可得到烯醇硅醚：

β-酮酸三甲基硅酯的热重排脱羧也可生成烯醇硅醚：

2. 烯醇硅醚的反应

硅的电负性比氢还小，可以把硅看作是一种金属，因此烯醇硅醚可以看作醛、酮、酯等的烯醇盐。

1）与卤代烃发生亲核取代反应

例如：

若是伯卤代烃，应先将烯醇硅醚转化为烯醇盐。例如：

以上反应实际上是醛酮等羰基化合物的 α-碳的间接烃化反应。

2）与羰基化合物发生亲核加成反应

不同的醛、酮在碱性条件下发生醇醛缩合反应时，一般得到交叉缩合的混合

物。若将一种醛酮制成烯醇硅醚后再与另一种醛酮起亲核加成反应，能得到高产率的单一产物 β-羟基醛酮。例如：

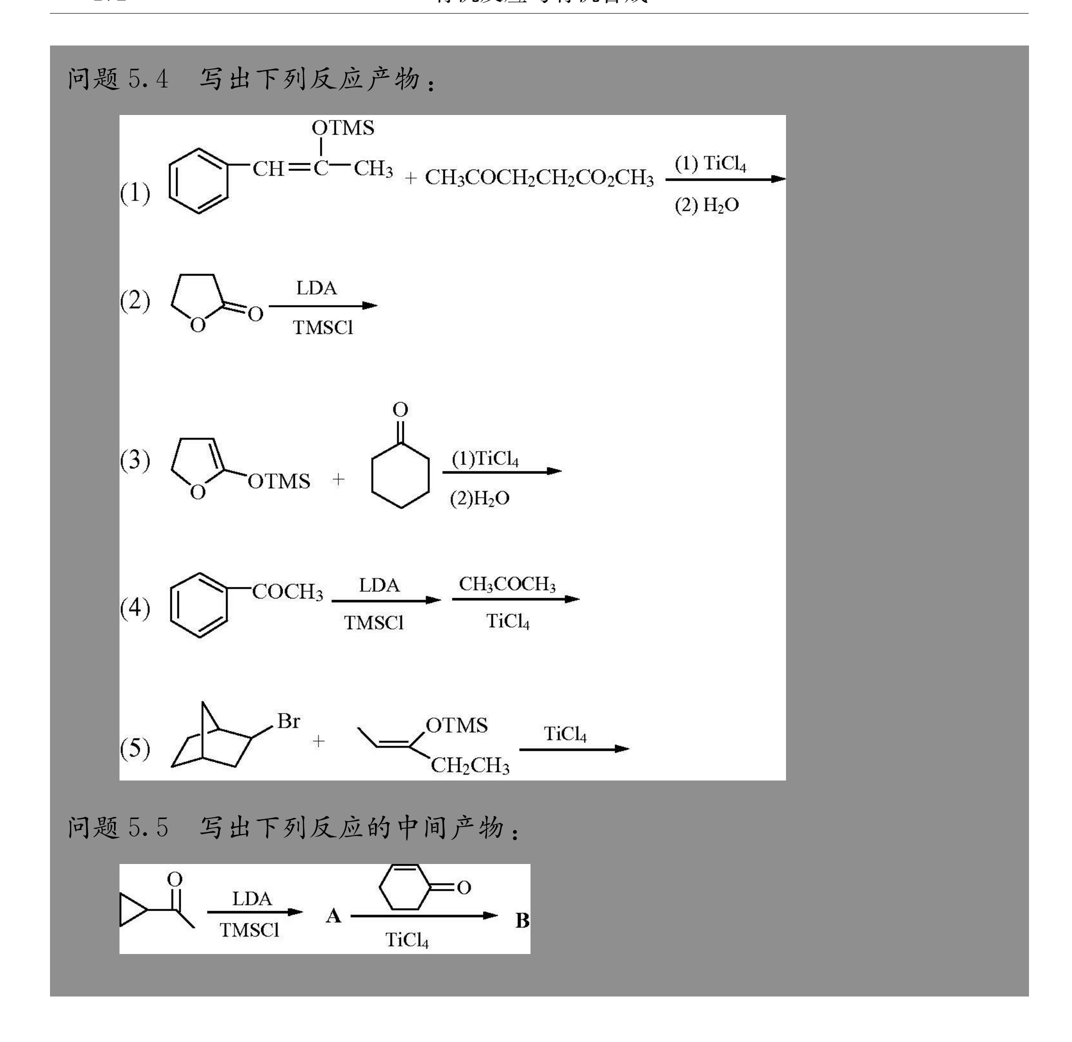
与烯醇硅醚反应的羰基化合物的活性次序为：醛>酮>酯。因此分子中含有醛、酮、酯基时，反应具有选择性。例如：

烯醇硅醚与醛、酮的亲核加成反应一般需在 $TiCl_4$、$SnCl_4$、$AlCl_3$、$ZnCl_2$、BF_3 等路易斯酸催化下进行，这一反应称为 Mukaiyama 醇醛缩合反应。

3）Michael 加成反应

烯醇硅醚在路易斯酸存在下可以与 α,β-不饱和羰基化合物、α,β-不饱和腈、α,β-不饱和硝基化合物等发生 Michael 加成反应。例如：

烯醇硅醚的反应归纳如下：



5.2.3 硅叶立德和 Peterson 反应

除了羰基等含杂原子的不饱和基团可有效稳定 α-碳负离子外，邻位带正电荷的原子也可以稳定 α-碳负离子。由电正性原子硅、磷、硫等原子稳定的 α-碳负离子叫做叶立德(ylide)。硅稳定的 α-碳负离子称为硅叶立德。硅叶立德与醛酮发生亲核加成反应，生成的产物自动分解得到烯烃。这一反应叫做 Peterson 反应。反应通式如下：

R_3Si ⊖ + C=O ⟶ ⊖O … SiR_3 ⟶ C=C

硅叶立德

硅叶立德可以由硅烷与强碱作用得到。例如：

$$[(CH_3)_3Si]_2CH_2 \xrightarrow{NaOCH_3} (CH_3)_3Si\overset{\ominus}{C}H_2\overset{\oplus}{Na} + (CH_3)_3SiOCH_3 \xrightarrow{C_6H_5COC_6H_5} (C_6H_5)_2C{=}CH_2\ (53\%)$$

$$(CH_3)_4Si \xrightarrow[TMEDA]{n\text{-}C_4H_9Li} (CH_3)_3Si{-}\overset{\ominus}{C}H_2\overset{\oplus}{Li} \xrightarrow{(CH_3)_2C{=}O} (H_3C)_2C(OLi){-}CH_2{-}Si(CH_3)_3 \longrightarrow (H_3C)_2C{=}CH_2\ (55\%)$$

$$(CH_3)_3SiCH_2\overset{O}{\overset{\|}{S}}Ph \xrightarrow[THF,-70\ ℃]{(CH_3)_3CLi} (CH_3)_3Si\overset{\ominus}{C}H{-}\overset{O}{\overset{\|}{S}}{-}Ph \xrightarrow{PhCHO} PhCH{=}CH\overset{O}{\overset{\|}{S}}Ph\ (87\%)$$

与磷叶立德的反应（Wittig 反应）不同，Peterson 反应通常得到的烯烃是 Z 和 E 构型的混合物。例如：

$$\text{TBSO-环戊酮衍生物} \xrightarrow[n\text{-BuLi}\ (82\%)]{Me_3SiCH_2COOEt} \text{=CHCOOEt 产物}\quad Z:E = 5:1$$

α-硅醚格利雅试剂可以代替硅叶立德使用。例如：

$$(CH_3)_3SiCH_2Cl \xrightarrow[THF]{Mg} (CH_3)_3SiCH_2MgCl$$

$$R^1R^2C{=}O + XMgCH_2SiMe_3 \longrightarrow R^1R^2C(OMgX)CH_2SiMe_3 \xrightarrow[NH_4Cl]{H_2O} R^1R^2C(OH)CH_2SiMe_3$$

$$\xrightarrow{NaH} R^1R^2C(O^{\ominus})CH_2SiMe_3 \longrightarrow R^1R^2C{=}CH_2$$

$$\text{十氢萘酮} \xrightarrow[(2)\ CH_3COOH]{(1)\ (CH_3)_3SiCH_2MgCl} \text{亚甲基产物}$$

硅叶立德比磷叶立德活泼，可以和位阻较大的酮反应形成烯键，特别适合制备甲烯化产物。

5.2.4　乙烯基硅烷

1．乙烯基硅烷的制备方法

反应式如下：

$$RC\equiv CH + HSi(CH_3)_3 \xrightarrow{H_2PtCl_6} (H)(R)C{=}C(Si(CH_3)_3)(H)$$

$$RC\equiv CH + (CH_3)_3SiCl \xrightarrow{Et_3N} RC\equiv C{-}TMS \xrightarrow[\text{Lindlar Pd}]{H_2} (H)(R)C{=}C(H)(TMS)$$

乙烯基硅烷也可以在二氯化铬存在下，由醛酮和偕二卤代烃反应得到。例如：

$$\text{Me-CH(OTHP)-CHO} \xrightarrow[\text{TMSCl}]{CrCl_2,\ CH_2Br_2} \text{Me-CH(OTHP)-CH=CH-TMS}\quad (86\%)$$

2．乙烯基硅烷的反应

1）与有机过氧酸反应

乙烯基硅烷被有机过氧酸(如 MCPBA、间氯过氧苯甲酸)氧化生成 α,β-环氧基硅烷。由于三甲硅基能稳定 β-碳正离子，所以后者用酸开环时，只使 β-位的 C—O 键破裂，生成区域选择性的产物：

$$(H)(R)C{=}C(Si(CH_3)_3)(H) \xrightarrow{MCPBA} \text{环氧化物 } (H)(R)C{-}O{-}C(Si(CH_3)_3)(H) \xrightarrow{H^{\oplus}} \text{质子化环氧化物}$$

$$\longrightarrow \left[R{-}\overset{\oplus}{C}H_{\beta}{-}C(OH)(H){-}Si(CH_3)_3 \longrightarrow (H)(R)C{=}C(OH)(H) \right] \longrightarrow RCH_2C(=O)H$$

例如：

$$\frac{(CH_3)_3Si}{(CH_3)_3CCH_2}\!>\!C{=}CH_2 \xrightarrow{MCPBA} \frac{(CH_3)_3Si}{(CH_3)_3CCH_2}\!>\!C{-}O{-}CH_2 \xrightarrow{H_2SO_4} CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}CH_2C(CH_3)_3\quad (74\%)$$

2）与亲电试剂反应

乙烯基硅烷与亲电试剂作用时，由于三甲硅基能稳定 β-碳正离子，所以控制了亲电试剂对烯键的加成方向。反应机理如下：

反应具有立体专一性。反应的实际结果相当于亲电试剂取代了三甲硅基。例如：

如果亲电试剂是 α,β-不饱和酰氯，在路易斯酸催化下则生成二烯酮，后者通过环化反应得到环状 α,β-不饱和酮。例如：

问题 5.6　写出下列反应的产物或中间体：

(1)

(2)

(3) 1-环己烯甲醛 + BrMg-CH=CH-TMS $\xrightarrow{THF}$ A $\xrightarrow[H_2O]{NH_4Cl}$ B $\xrightarrow{MnO_2}$ C $\xrightarrow[CH_2Cl_2]{FeCl_3}$ 产物 (54%)

5.2.5　烯丙基硅烷

1. 烯丙基硅烷的制备

卤代硅烷与格利雅试剂作用可制备烯丙基硅烷：

$$\overset{\delta+}{(CH_3)_3Si}-\overset{\delta-}{Cl} + \overset{\delta+}{ClMg}-\overset{\delta-}{CH_2}CH{=}CH_2 \xrightarrow{THF} H_2C{=}CH-CH_2Si(CH_3)_3$$

2. 烯丙基硅烷的反应

亲电试剂与烯丙基硅烷的烯键发生亲电加成反应时，由于硅能稳定 β-碳正离子，因而亲电试剂中正的部分加在离硅基最远的烯键碳原子上，同时双键移位(Sakurai 烯丙基化反应)。因此烯丙基硅烷是一种很有用的烯丙基化试剂。反应机理如下：

$$E^{\oplus} + CH_2{=}CHCH_2Si(CH_3)_3 \longrightarrow ECH_2\overset{\oplus}{C}HCH_2Si(CH_3)_3 \xrightarrow{Nu^{\ominus}} ECH_2CH{=}CH_2 + (CH_3)_3Si-Nu$$

例如：

$$CH_3(CH_2)_5CHO + H_2C{=}CH-CH_2-Si(CH_3)_3 \xrightarrow[(2)\ H_2O]{(1)\ TiCl_4} CH_3(CH_2)_5CH(OH)-CH_2-CH{=}CH_2$$

$$\text{(环己烯-1-基)}CH_2Si(CH_3)_3 \xrightarrow[(2)\ H_2O]{(1)\ CH_3COCl,\ AlCl_3} \text{2-亚甲基环己基}-COCH_3$$

$$\text{醛（Br, CH}_3\text{, H}_3\text{C取代二氢苯并呋喃）} + CH_2{=}CHCH_2TMS \xrightarrow[(67\%)]{TiCl_4} \text{产物（OH, Br, CH}_3\text{, H}_3\text{C）}$$

烯丙基硅烷也可以与 α,β-不饱和羰基化合物发生 Michael 加成反应。例如：

$$\text{1-乙酰基环戊烯} + CH_2{=}CHCH_2SiMe_3 \xrightarrow{TiCl_4} \text{2-烯丙基-1-乙酰基环戊烷}\quad(82\%)$$

若亲电试剂是酸(如乙酸)，则得到双键移位的烯键。例如：

$$\text{1-[(CH}_3)_3\text{SiCH}_2]\text{环己烯} \xrightarrow{CH_3COOH} \text{碳正离子中间体(含 }CH_2Si(CH_3)_3\text{)} \xrightarrow{CH_3COOH} \text{亚甲基环己烷}$$

氟离子对硅有高度的亲和力，因而可以在温和的条件下除去三烷基硅基。因此在氟离子存在下烯丙基硅烷与亲电试剂发生亲电加成反应，生成双键不移位的区域选择性产物。例如：

$$(CH_3)_2C{=}CHCH_2^{\delta-}\!-\!Si^{\delta+}(CH_3)_3 \xrightarrow[THF]{TBAF} [\,(CH_3)_2C{=}CH\overset{\ominus}{C}H_2 \longleftrightarrow (CH_3)_2\overset{\ominus}{C}CH{=}CH_2\,] \xrightarrow[THF]{C_6H_5COC_6H_5}$$

$$[\,(CH_3)_2C{=}CHCH_2C(C_6H_5)_2O^{\ominus}\,] \xrightarrow{H_2O} (CH_3)_2C{=}CHCH_2C(C_6H_5)_2OH\quad(81\%)$$

因此烯丙基硅烷在有机合成中是很有用的烯丙基化试剂。它的反应可归纳如下：

$$CH_2{=}CHCH_2SiR_3 + \begin{cases} R'{-}X \longrightarrow R'CH_2CH{=}CH_2 \\ RR'C{=}O \longrightarrow RR'C(OH)CH_2CH{=}CH_2 \\ CH_2{=}CHCOY \longrightarrow YCOCH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2\quad(Y = R, OR', SR') \\ CH_2{=}CHZ \longrightarrow ZCH_2CH_2CH_2CH{=}CH_2\quad(Z = CN, NO_2, SOR', SO_2R') \end{cases}$$

除了烯丙基硅烷外，烯丙基锡也用做烯丙基化试剂。例如：

$$F_3C{-}C_6H_4{-}CHO + CH_2{=}CHCH_2SnBu_3 \xrightarrow{TiCl_4} F_3C{-}C_6H_4{-}CH(OH)CH_2CH{=}CH_2\quad(94\%)$$

从上面有机硅试剂的反应不难看出，烃基硅烷、烯醇硅醚、烯基硅烷、烯丙基硅烷都可以看做是潜在的碳负离子，它们可以和各种亲电性碳反应形成碳碳键。反应式如下：

烃基硅烷 RCH_2SiR_3 /n-BuLi （$RCH_2^{\ominus}$） $\xrightarrow{R-CO-R}$ R_3Si—CH(R)—C($O^{\ominus}$)(R)R ⟶ HRC=CR₂

烯醇硅醚 $OSiR_3$ （$O^{\ominus}$ ⟷ $^{\ominus}$ O） $\xrightarrow{E}$ E

烯基硅烷 SiR_3 （$^{\ominus}$） $\xrightarrow{E}$ E

烯丙基硅烷 SiR_3 （$^{\ominus}$） $\xrightarrow{E}$ E

问题 5.7　写出下列反应的产物：

(1) $(CH_3)_2C=CHCOCl + (CH_3)_2C=CHCH_2Si(CH_3)_3 \xrightarrow[(2)\ H_2O]{(1)\ AlCl_3}$

(2) OTMS + $PhCH_2Br \xrightarrow[THF]{TBAF}$

(3) $PhC\equiv C-Si(CH_3)_3 + (CH_3)_2CHCHO \xrightarrow[(2)\ H_2O]{(1)\ TBAF}$

(4) $(CH_3)_3SiCCl_3 + H_2C=CHOC_2H_5 \xrightarrow[(2)\ H_2O]{(1)\ KF,18\text{-冠-}6}$

(5) O + O Si(CH₃)₃ $\xrightarrow[(2)\ H_2O]{(1)\ CsF,THF}$

5.3　有机磷试剂在碳碳键形成反应中的应用

5.3.1　磷的成键特点

磷原子共有 5 个价电子（$3s^2 3p^3$），其中 3 个是未成对电子。因此磷与其他原

子成键时常形成三价和五价化合物，如 PCl_3、PCl_5、$POCl_3$、PR_3、$P(OR)_3$ 等。磷原子还有 5 个空的 3d 轨道，可以参与成键。因此有机磷试剂的反应有如下的特点。

（1）磷原子的半径比氮原子大，可极化性强，因此三价磷化合物(如膦)中的磷原子的亲核性比相应的含氮化合物(如胺)强。

例如，三烃基膦和亚磷酸酯很容易与卤代烃发生亲核取代反应。反应式如下：

$$(C_6H_5)_3P + CH_3I \longrightarrow (C_6H_5)_3\overset{\oplus}{P}CH_3I^{\ominus}$$

$$\xrightarrow[(80\%)]{(C_2H_5O)_3P} \qquad \xrightarrow[(67\%)]{H_3O^{\oplus}}$$

（2）由于磷原子的 d 轨道参与成键，因而磷也可以和氧、硫、氮、卤素等形成强键，其中 P＝O 键特别强也特别重要。例如，三价磷化合物可以脱除叔胺氧化物和亚砜分子中的氧原子。反应式如下：

$$\xrightarrow{PCl_3} \quad (65\%)$$

$$\xrightarrow[CH_3COCH_3]{(C_6H_5)_3P,I_2,NaI} \quad (91\%)$$

$$PhCH_2S(O)Ph + \ \ \xrightarrow[I_2]{CCl_4} PhCH_2SPh \quad (95\%)$$

三价磷化合物也可以结合某些硝基、亚硝基化合物中的氧，产生氮烯生成杂环化合物。例如：

$$\xrightarrow{(C_2H_5O)_3P} \quad (83\%)$$

$$\xrightarrow{(C_2H_5O)_3P} \quad (58\%)$$

$$\text{2-NO}_2\text{-C}_6\text{H}_4\text{-N=N-C}_6\text{H}_5 \xrightarrow{(C_2H_5O)_3P} \text{2-苯基苯并三唑 (N—Ph)} \quad (73\%)$$

三价磷化合物也容易直接结合卤素形成卤代鏻盐。因此 Ph_3P/CCl_4、Ph_3P/CBr_4 和 $(PhO)_3\overset{\oplus}{P}CH_3I^{\ominus}$ 是良好的卤化剂，能将伯醇和仲醇转变为卤代烃(第2章)。

(3) 由于磷原子的3d空轨道能与相邻的碳原子的p轨道重叠，因而可以分散α-碳上的负电荷，即磷能稳定α-碳负离子。如下所示：

$$\left[>\overset{\ominus}{C}-\overset{\oplus}{P}R_3 \longleftrightarrow >C{=}PR_3 \right]$$

磷稳定的α-碳负离子称为磷叶立德(phosphonium ylide)或P-叶立德。

5.3.2 磷叶立德

三苯基膦和卤代烃反应生成鏻盐，再用碱处理得到磷叶立德。反应通式如下：

$$Ph_3P + \underset{R^2}{\overset{R^1}{>}}CHX \longrightarrow Ph_3\overset{\oplus}{P}-CH\underset{R^2}{\overset{R^1}{<}}\ X^{\ominus} \xrightarrow{B^{\ominus}} \left[Ph_3\overset{\oplus}{P}-\overset{\ominus}{C}\underset{R^2}{\overset{R^1}{<}} \longleftrightarrow Ph_3P{=}C\underset{R^2}{\overset{R^1}{<}} \right] + BH$$

反应中常用的碱有氨、三乙胺、碳酸钠、氢氧化钠、醇钠、氨基钠、丁基锂等。选用何种强度的碱依赖于鏻盐α-碳原子上氢的酸性，若R^1、R^2为氢、烷基或其他给电子基团，则应选用强碱(如丁基锂、氨基钠等)，生成的磷叶立德为不稳定的(non-stabilized)磷叶立德，反应在无水和惰性气体保护下进行。例如：

$$CH_3Br + PPh_3 \longrightarrow Ph_3\overset{\oplus}{P}-CH_3\overset{\ominus}{Br} \xrightarrow{NaNH_2} \left[Ph_3\overset{\oplus}{P}-\overset{\ominus}{C}H_2 \longleftrightarrow Ph_3P{=}CH_2 \right]$$

$$Ph_3P + H_3C-C_6H_4-O-CH_2Cl \longrightarrow Ph_3\overset{\oplus}{P}-CH_2-O-C_6H_4-CH_3\ \overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow[THF]{n\text{-}C_4H_9Li}$$

$$\left[Ph_3\overset{\oplus}{P}-\overset{\ominus}{C}H-O-C_6H_4-CH_3 \longleftrightarrow Ph_3P{=}CH-O-C_6H_4-CH_3 \right]$$

若R^1或R^2为吸电子基团($—CO_2C_2H_5$、$—COC_6H_5$、$—CN$ 等)，则应选用较弱的碱(如氨、碳酸钠等)，生成的磷叶立德为稳定的磷叶立德，但R^1或R^2之一为C_6H_5时，则生成半稳定(semi-stabilized)的磷叶立德。稳定的磷叶立德可以

从溶液中分离出来。例如：

$$Ph_3P + BrCH_2CO_2C_2H_5 \longrightarrow Ph_3\overset{\oplus}{P}CH_2CO_2C_2H_5\ Br^{\ominus} \xrightarrow[H_2O]{NaOH}$$

$$\left[\ Ph_3\overset{\oplus}{P}\overset{\ominus}{C}HCO_2C_2H_5 \longleftrightarrow Ph_3P{=}CHCO_2C_2H_5\ \right]\ (75\%)$$

问题 5.8　写出下列反应的产物：

(1) $HOH_2C{-}C{\equiv}C{-}CH_2OH \xrightarrow{Ph_3P,\ CBr_4}$

(2) (环己烯，OH，OTs) $\xrightarrow{Ph_3P,CBr_4}$

(3) $H_3C{-}C_6H_4{-}S(=O){-}C_6H_4{-}CH_3$ + (邻苯二氧基 PCl) $\longrightarrow$

(4) $o\text{-}NO_2C_6H_4C(=O)C_6H_5 \xrightarrow{P(OC_2H_5)_3}$

5.3.3　Wittig 反应

磷叶立德也称为 Wittig 试剂。Wittig 试剂和醛、酮反应生成烯烃，这是形成碳碳双键的重要方法。反应通式如下：

$$R^1R^2C{=}PPh_3 + O{=}CR^3R^4 \longrightarrow R^1R^2C{=}CR^3R^4 + Ph_3P{=}O$$

这一反应称为 Wittig（维悌希）反应。一般认为 Wittig 反应的机理是由磷叶立德对醛、酮的羰基进行亲核加成反应，生成鏻内盐形成四元环的中间体，然后发生分解得到烯烃：

$$R^2R^1\overset{\ominus}{C}{-}\overset{\oplus}{P}Ph_3 + R^3R^4C{=}O \longrightarrow \left[\ R^2R^1C(\overset{\oplus}{P}Ph_3){-}CR^3R^4(O^{\ominus})\ \right] \longrightarrow R^2R^1C{-}CR^3R^4\ (Ph_3P{-}O\ \text{四元环})$$

$$\longrightarrow R^1R^2C{=}CR^3R^4 + Ph_3P{=}O$$

在 Wittig 反应中，如使用不稳定的磷叶立德且无锂盐存在时（如用氨基钠为碱），形成的碳碳双键主要为 *Z* 构型。例如：

$$CH_3CH_2CH_2Br \xrightarrow{Ph_3P} CH_3CH_2CH_2\overset{\oplus}{P}Ph_3\overset{\ominus}{Br} \xrightarrow{NaNH_2} CH_3CH_2CH{=}PPh_3$$

$$\xrightarrow{CH_3CH_2CH_2CHO} CH_3CH_2CH_2CH{=}CHCH_2CH_3 \quad (50\%)$$

$$(Z:E=95:5)$$

用无锂易电离的强碱 $KN(TMS)_3$，在低温下可合成 *Z* 构型的烯烃衍生物全-*Z*-5，8，11，14，17-二十碳五烯酸（EPA）和全-*Z*-4，7，10，13，16，19-二十二碳六烯酸（DHA）。EPA 和 DHA 存在于深海鱼油中，分别具有抗血管硬化和益智功能。EPA 的化学合成方法如下：

(1) $KN(TMS)_3$ (56%)；(2) $H^{\oplus}$ (100%)

MeOOC　$\overset{\oplus}{P}Ph_3$　$Br^{\ominus}$　+　OHC

(1) $KN(TMS)_3$ (89%)；(2) LiOH, THF / H_2O (74%)

HOOC

EPA

若使用不稳定的磷叶立德且有锂盐存在时（用丁基锂等为碱），一般生成 *E* 和 *Z* 构型烯烃的混合物。若使用半稳定的磷叶立德无论是否有锂盐存在都得到 *E* 和 *Z* 构型的混合物。

若使用稳定的磷叶立德，主要产物是 *E*-构型的烯烃。例如：

$$Ph_3P + BrCH_2CO_2C_2H_5 \longrightarrow Ph_3\overset{\oplus}{P}{-}CH_2CO_2C_2H_5\ Br^{\ominus} \xrightarrow[H_2O]{NaOH} Ph_3P{=}CHCO_2C_2H_5$$

$$\xrightarrow[C_2H_5OH]{PhCHO} (Ph)(H)C{=}C(H)(CO_2C_2H_5) \quad (75\%)$$

不稳定的、半稳定的和稳定的磷叶立德的制备和 Wittig 反应生成的烯键的构型归纳于表 5.1 中。

三苯基膦和四溴化碳反应生成二溴亚甲基三苯基膦（磷叶立德），后者能与醛发生 Wittig 反应转化为二溴代烯，然后与 2 当量的丁基锂作用生成炔锂衍生物，水解后生成比原料醛增长一个碳原子的末端炔烃（Corey-Fuchs 炔烃合成）。例如：

表 5.1　磷叶立德的制备和 Wittig 反应产物的构型

卤代烃	RCH_2CH_2X	$RCH_2CH(Ar)X$	$RCH_2CH(X)COOR$
碱	n-BuLi，C_6H_5Li，LDA，$NaNH_2$	NaOEt/EtOH $NaOH/H_2O$	$NaOH/H_2O$ Na_2CO_3/H_2O
磷叶立德	$Ph_3P{=}CHCH_2R$ 不稳定	$Ph_3P{=}C(Ar)CH_2R$ 半稳定	$Ph_3P{=}C(COOR)CH_2R$ 稳定
产物构型	无锂盐，Z 构型 有锂盐，E，Z 混合物	Z，E 混合物	E 构型

$$Ph_3P + CBr_4 \xrightarrow{DCM} Ph_3P{=}CBr_2$$

PMBO—CH₂CH(CH₃)CH(OTBS)CH(CH₃)CHO $\xrightarrow[Zn]{Ph_3P{=}CBr_2}$ PMBO—CH₂CH(CH₃)CH(OTBS)CH(CH₃)CH=CBr₂ $\xrightarrow{(1)\ 2n\text{-BuLi};\ (2)\ H_2O}$ PMBO—CH₂CH(CH₃)CH(OTBS)CH(CH₃)C≡CH　(90%)

用 α-卤代醚为原料生成的磷叶立德发生 Wittig 反应后得到的乙烯基醚，经水解生成醛或酮。例如：

$$CH_3OCH_2Cl \xrightarrow{Ph_3P} CH_3OCH_2\overset{\oplus}{P}Ph_3\overset{\ominus}{Cl} \xrightarrow{PhLi} Ph_3P{=}CHOCH_3$$

$Ph_3P{=}CHOCH_3$ + 6-甲氧基-2-乙酰基萘（H_3CO, $COCH_3$）⟶ H_3CO-萘基-$C(CH_3){=}CHOCH_3$ $\xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$ H_3CO-萘基-$CH(CH_3)$—CHO

在合适的条件下，分子内 Wittig 反应可生成环状烯化合物。例如：

2-[1-甲基-2-氧代-3-(二甲氧基磷酰基)丙基]环戊酮（$P(O)(OCH_3)_2$, CH_3）$\xrightarrow{NaH}$ 双环烯酮（CH_3, O）　(86%)

Wittig 反应应用广泛，分子中各种其他官能团(如羟基、醚基、卤素、酯基、

末端炔基)对反应都没有影响。Wittig 因发明 Wittig 反应，Brown 因对有机硼反应做出重要贡献，他们共享了 1979 年诺贝尔化学奖。

问题 5.9　合成前列腺素 PGF2α的方法之一如下所示，写出中间产物：

$$Ph_3P + BrCH_2CO(CH_2)_4CH_3 \longrightarrow \mathbf{A} \xrightarrow[H_2O]{NaOH} \mathbf{B}$$

$$\mathbf{B} \longrightarrow \mathbf{C} \xrightarrow[(2)H_3O^{\oplus}]{(1)LiAlH_4} \mathbf{D}$$

$$Ph_3P + Br(CH_2)_4CO_2C_2H_5 \longrightarrow \mathbf{E} \xrightarrow{NaNH_2} \mathbf{F}$$

$$\mathbf{F} + \mathbf{D} \longrightarrow \mathbf{G} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \mathbf{H}$$

5.3.4　Wittig-Horner 反应

Horner 用膦氧化物代替鏻盐，用强碱使 α-位去质子化得到稳定的磷叶立德，与醛、酮反应生成 *E* 构型的烯烃。膦氧化物由烷基三苯基膦与碱共热得到。反应通式如下：

$$Ph_3P + RCH_2X \longrightarrow Ph_3\overset{\oplus}{P}CH_2R\ X^{\ominus} \xrightarrow[\Delta]{NaOH/H_2O} Ph_2P(=O)CH_2R + PhH$$

$$Ph_2P(=O)CH_2R \xrightarrow{碱} Ph_2P(=O)\overset{\ominus}{C}HR$$

例如：

$$\xrightarrow[\text{(62\%)}]{n\text{-BuLi}}$$

$$\xrightarrow[NaOH]{Ph_3\overset{\oplus}{P}CH_2Ph\ Cl^{\ominus}} \quad (74\%)$$

5.3.5　Horner-Wadsworth-Emmons 反应

用膦酸酯的叶立德与醛、酮反应生成碳碳双键的反应叫做 Horner-Wadsworth-Emmons 反应(简称为 HWE 反应)。HWE 反应是 Wittig 反应最广泛的改良。HWE 反应中生成的副产物磷酸盐可以用水洗去，避免了 Wittig 反应中要将副产物氧化三苯基膦($Ph_3P{=}O$)从产物中分离出去的不便。同时 HWE 反应中的膦酸酯 α-碳负离子具有较高的反应性，易与酮发生反应。

反应中常用的碱为醇钠、氨基钠、氢化钠和氢氧化钠等。HWE 反应的机理一般被认为是碱性条件下膦酸酯形成碳负离子(膦酸酯叶立德)，然后与醛、酮的羰基发生亲核加成反应，经过一个四元环中间体，接着发生分解，生成碳碳双键的化合物和磷酸盐。如下所示：

$$(RO)_2P(=O)CH_2CO_2R^1 \underset{}{\overset{B^\ominus}{\rightleftharpoons}} (RO)_2P(=O)\overset{\ominus}{C}HCO_2R^1 + BH$$

$$(RO)_2P(=O)\overset{\ominus}{C}HCO_2R^1 + R^2R^3C{=}O \longrightarrow (RO)_2P(=O)CH(COOR^1)C(R^2)(R^3)O^\ominus \longrightarrow \text{四元环中间体} \longrightarrow R^2R^3C{=}CHCOOR^1 + (RO)_2P(=O)O^\ominus$$

膦酸酯叶立德是稳定的叶立德，因此 HWE 反应中生成的主要产物是 *E* 构型。例如：

$$PhH_2C-P(=O)(OC_2H_5)_2 \xrightarrow[\text{(63\%)}]{NaH,\ PhCHO} PhCH{=}CHPh\ (E) + {}^\ominus O-P(=O)(OC_2H_5)_2$$

$$\text{醛(THPO 取代双环酮)} + MeO-P(=O)(OMe)-CH_2CH(OTHP)CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3 \xrightarrow{n\text{-BuLi, DME}} \text{产物(THPO, H, OTHP)}$$

HWE 反应在相转移条件下反应，常得到 *Z* 构型的碳碳双键化合物为主要产物。例如：

$$PhO-\overset{O}{\underset{OPh}{P}}-CH_2COOEt + PhCHO \xrightarrow[\overset{\oplus}{Me_3N}CH_2PhCl^{\ominus}]{NaOH, H_2O, 环己烷} \text{Ph(H)C=C(COOEt)H} \quad (96\%) \quad (Z/E=91:9)$$

$$(F_3CH_2CO)_2P(O)CH_2C(O)OBn + \text{N-TBS-4-formylazetidin-2-one} \xrightarrow[\text{PhCH}_3\ (65\%)]{K_2CO_3,\ 18\text{-冠-}6} Z\text{-烯酸苄酯 (OBn)}$$

HWE 反应条件温和，产率较高，产物易于纯化，常用于 α,β-不饱和酯、酮等化合物的合成。HWE 反应中运用的膦酸酯一般用亚磷酸三乙酯与 α-卤代酸酯或卤代酮反应(Arbuzov 反应)得到。例如：

$$(EtO)_3P + ClCH_2COOEt \xrightarrow{120\ ℃} EtO-\overset{O}{\underset{OEt}{P}}-CH_2COOEt + CH_3CH_2Cl$$

$$(EtO)_3P + \text{I-CH}_2\text{-(N-乙酰基-3,3-二(COOC}_2\text{H}_5\text{)十氢异喹啉)} \xrightarrow[(96\%)]{150\ ℃} (EtO)_2P(O)CH_2\text{-(同一骨架)}$$

5.3.6 Tebbe 试剂成烯反应

一些过渡金属配合物试剂和醛酮羰基作用能像 Wittig 试剂那样将羰基转化为碳碳双键。最有用的是 Tebbe 试剂($Cp_2TiCH_2 \cdot AlClMe_2$)，它是一种含亚甲基桥的钛配合物。

Cp = 环戊二烯基

Tebbe 试剂($Cp_2TiCH_2 \cdot AlClMe_2$)

Tebbe 试剂在碱作用下形成的金属卡宾，结构类似于叶立德，与醛酮的羰基发生亲核加成反应，形成的环状中间体分解为烯。反应过程类似于 Wittig 反应。如下所示：

$$Cp_2Ti(\mu\text{-}CH_2)(\mu\text{-}Cl)AlMe_2 \xrightarrow{碱} \left[Cp_2Ti{=}CH_2 \longleftrightarrow Cp_2\overset{\oplus}{Ti}-\overset{\ominus}{C}H_2 \right] \xrightarrow{R_2C{=}O}$$

Tebbe 试剂比 Wittig 试剂活泼，它不仅与醛酮的羰基反应，而且也能与酯、酰胺的羰基顺利反应。与醛酮的羰基反应生成末端烯烃，与酯的羰基反应生成烯醇醚。例如：

$Cp_2TiCH_2 \cdot AlClMe_2$, Py, THF (81%)

$Cp_2TiCH_2 \cdot ZnI_2$, DMAP, THF (76%)

问题 5.10　写出下列反应的产物：

(1) $+ EtO-P(O)(OEt)-CH_2COCH_3 \xrightarrow{NaH}$ （底物：O(CH₂)₇CHO 取代的四氢吡喃醚）

(2) $+ EtO-P(O)(OEt)-CH_2CO_2CH_3 \xrightarrow{NaH}$

(3) $PhHC{=}CHCHO + EtO-P(O)(OEt)-CH_2Ph \xrightarrow[(n\text{-}C_4H_9)_4N^{\oplus}I^{\ominus}]{NaOH, H_2O, C_6H_6}$

5.4　有机硫试剂在碳碳键形成反应中的应用

硫和氧同族，具有相似的电子构型，但硫原子的半径比氧大，价电子离核较远，极化度较大，易于提供电子对与缺电子碳原子成键，即硫的亲核性比氧强，

并且硫的 d 轨道参与成键，因而硫有＋4 价和＋6 价的高价化合物。硫的 d 轨道能参与相邻碳原子上负电荷的分散，易形成 α-碳负离子和硫叶立德。本节介绍硫的 α-碳负离子和硫叶立德在形成碳碳键反应中的应用。

5.4.1　硫稳定的 α-碳负离子的反应

1. 饱和硫醚和有关化合物

由于硫有稳定 α-碳负离子的作用，因而硫醚、亚砜、砜和磺酸酯在强碱作用下可以转化为 α-碳负离子，它们与碳亲电试剂作用形成碳碳键。如下所示：

例如：

形成碳碳键后的产物分子中的烃硫基、亚砜基、砜基等一般可用活泼金属(如锂/液氨、铝汞齐)或 Raney 镍催化氢解等方法除去，也可以通过顺式热消去转化为烯键。例如：

硫醚的酸性比砜、亚砜小得多，常用 DABCO（1,4-diazabicyclo［2.2.2］octane)作为去质子的促进剂。

2. 硫代缩醛

在硫代缩醛分子中，由于亚甲基处于两个硫原子之间，因而其酸性($pK_a=31$)比硫醚强，在强碱作用下形成的碳负离子也比硫醚的 α-碳负离子稳定得多。硫代缩醛的 α-碳负离子与碳亲电试剂作用形成碳碳键后，产物在重金属离子存在下水解可恢复羰基结构。因此硫代缩醛是隐蔽的羰基。在反应中原来带有部分正电荷的羰基碳原子转变成负电性的碳(极性翻转，umpolung)，硫代缩醛的 α-碳负离子可以看做是酰基负离子。

例如，甲醛和 1,3-硫醇易缩合生成环状硫代缩醛(1,3-二噻烷)，在强碱作用下和卤代烃(或磺酸酯)发生亲核取代反应生成取代硫代缩醛，后者可与各种亲电试剂反应。如下所示：

1）与卤代烃(或磺酸酯)发生亲核取代反应

例如：

2）与醛、酮和酯的羰基发生亲核加成反应

1,3-二噻烷碳负离子也可以与亲电试剂(如醛酮和酯等的羰基)作用生成相应的1,2-二官能团产物。例如：

三甲基硅基取代的硫代缩醛与醛或酮发生亲核加成反应并脱水，然后与强碱作用形成的碳负离子，可继续与各种亲电试剂作用生成相应的产物。反应式如下：

3）与环氧化合物反应

例如：

4）与 α,β-不饱和羰基化合物反应

1,3-二噻烷碳负离子和 α,β-不饱和羰基化合物反应，1,2-加成和 1,4-加成产物的比例取决于反应的条件。但较多的情况优先生成 1,2-加成产物。例如：

(1) *n*-BuLi; (2) $H^{\oplus}$, H_2O (93%)

Hg^{2+}, H_2O (83%)

HCl (85%)

Hg^{2+}, H_2O (80%)

5.4.2　硫叶立德和氧化硫叶立德

三烃基锍盐和亚砜锍盐在强碱作用下形成的 α-碳负离子，由于相邻的硫原子带正电荷，因而它们比硫醚和硫代缩醛的 α-碳负离子有更大的稳定性，它们被分别叫做硫叶立德(sulfonium)和氧化硫叶立德(sulfoxonium)。

三烃基锍盐和四烃基鏻盐一样，在碱性条件下失去质子形成硫叶立德(sulfonium)，也具有强的亲核性。如下所示：

亚砜可以转变成氧化硫叶立德(sulfoxonium)，氧化硫叶立德比硫叶立德更稳定。例如：

n-C_4H_9Li

亚砜　　烃基亚砜锍盐　　氧化硫叶立德

硫叶立德与醛、酮、α,β-不饱和醛酮、α,β-不饱和酯作用分别生成环氧化合物、α,β-不饱和环氧化合物和环丙烷羧酸酯。例如：

氧化硫叶立德与醛酮、α,β-不饱和醛酮和 α,β-不饱和酸酯反应分别生成环氧化合物、环丙烷醛酮和环丙烷羧酸酯。例如：

两类硫叶立德和醛酮反应都生成环氧化合物。反应的第一阶段，叶立德与羰基发生亲核加成反应，这与磷叶立德相似。第二阶段与磷叶立德不同，不是形成碳碳双键而是发生分子内的亲核取代反应生成环氧化合物，这说明硫对氧的亲和性比磷对氧的亲和性要小。反应机理如下：

例如：

两类硫叶立德反应的产物为环氧化合物和环丙烷衍生物时，产物的构型一般是反式。例如：

两类硫叶立德与 α,β-不饱和醛酮和 α,β-不饱和酯反应是制备环丙烷衍生物的重要反应。例如：

硫叶立德和氧化硫叶立德与醛酮、α,β-不饱和羰基化合物作用生成环氧化合物和环丙烷衍生物的反应分别叫做 Corey-Chaykovsky 环氧化和环丙烷化（epoxidation and cyclopropanation）反应。

环丙基硫叶立德是一种十分有价值的成环试剂，与醛酮羰基反应生成的环丙基环氧化合物在酸性条件下重排为环丁酮。反应式如下：

环丙基硫叶立德可以由下面的方法制备：

环丙基硫叶立德不必分离出来，直接用来和羰基化合物反应。

5.4.3　不饱和硫醚

1. 乙烯基硫醚

乙烯基硫醚的反应与乙烯基醚类似。乙烯基醚在强碱作用下形成的碳负离子(相当于酰基碳负离子)与亲电试剂(如苯甲醛)反应，产物水解生成相应的羰基化合物。反应式如下：

与乙烯基醚类似，乙烯基硫醚在强碱作用下形成的碳负离子(相当于酰基碳负离子)也可以与各种亲电试剂发生反应，产物水解后生成多种羰基化合物。例如：

2. 烯丙基硫醚

烯丙基硫醚在强碱作用下形成的碳负离子可以在 α-或 γ-两个位置与亲电试剂反应，区域选择性取决于烯丙基的结构和反应条件。如下所示：

1,3-二甲硫基丙烯是一种有价值的合成试剂，在强碱存在下形成的碳负离子[相当于 $R(C{=}O)CH{=}CH^{\ominus}$]与卤代烃等亲电试剂反应可得到各种类型的 α,β-不饱和羰基衍生物。例如：

$$H_3CS\text{-}CH_2CH{=}CH\text{-}SCH_3 \xrightarrow{LDA} H_3CS\overset{\ominus}{C}H\text{-}CH{=}CH\text{-}SCH_3 \equiv \overset{\ominus}{H}C{=}CHCHO$$

$$\xrightarrow[(2)\,Hg^{2+},\,H_2O]{(1)\,n\text{-}C_5H_{11}Br} C_5H_{11}\text{—}CH{=}CHCHO\ (84\%)$$

$$\xrightarrow[(2)\,Hg^{2+},\,H_2O]{(1)\,PhCHO} Ph\text{—}CH(OH)\text{—}CH{=}CHCHO\ (68\%)$$

问题 5.11　写出下列反应的产物：

(1) $Ph_2\overset{\oplus}{S}\text{—}\triangle \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus}]{(1)\ KOH, CH_3COCH_3}$

(2) $(H_3C)_3C$-环己酮 $\xrightarrow{(H_3C)_2S{=}CH_2}$

(3) $(CH_3)_2\overset{O}{\overset{\|}{S}}{=}CH_2 \xrightarrow[(2)\ PhHC{=}CHCOPh]{(1)\ NaH}$

(4) 2-甲基-1,3-二噻烷 $\xrightarrow[(2)\ Br(CH_2)_4Br;\ (3)\ HgCl_2/H_2O]{(1)\ n\text{-}C_4H_9Li}$

5.5　有机硼试剂在碳碳键形成反应中的应用

5.5.1　有机硼试剂的制备方法

烯烃和炔烃的硼氢化反应是制备有机硼化物重要的方法(见第 2 章)。此外有机硼化物可以直接从三氟化硼、金属镁与相应的卤代烃反应制备。反应式如下：

$$3R\text{—}X + BF_3 + Mg \longrightarrow R_3B + 3MgXF$$

卤代硼烷、一烃基和二烃基硼烷与有机金属化合物作用可得到硼氢化反应不能得到的有机硼化物。例如：

$$[\text{蒎基}]_2BCl \xrightarrow{CH_2{=}CHCH_2MgBr} [\text{蒎基}]_2BCH_2CH{=}CH_2$$

$$\text{(9-BBN)}BH + R_2CuLi \longrightarrow \text{(9-BBN)}B\text{—}R$$

本节介绍有机硼化物在碳碳键形成中的重要应用。

5.5.2 有机硼的羰基化和有关反应

三烃基硼烷是中等强度的 Lewis 酸，它和一氧化碳可以形成 Lewis 酸碱复合物，使得 B—C 键变弱，B 原子上的烃基可以带着一对电子向相邻的亲电碳原子上转移。如下所示：

根据反应条件的不同，B 原子上的烃基可以一个烃基、两个烃基或三个烃基逐步转移到亲电碳原子上。如果三烃基硼和一氧化碳加热到 100～125 ℃，三个烃基都转移到亲电碳上，经碱性氧化可得到叔醇。如果有微量水存在，加热到 100 ℃，两个烃基转移到亲电碳上，反应混合物氧化后可得到酮。如果在还原剂存在下反应，则得到一个烃基转移后的还原产物，后者在碱性条件下水解或过氧化氢氧化可分别得到伯醇或醛。反应式如下：

例如：

(80%)

(90%)

如果 B 原子上连有不同的烷基，则不同类型的烷基向亲电碳上转移能力的次序为：伯烷基＞仲烷基＞叔烷基，转移时烷基的构型不变。例如：

1,3-、1,4-和 1,5-二烯和位阻硼烷形成硼杂环烃，经羰基化后氧化可得到环酮。例如：

(54%)

在还原剂存在下，三个烷基中仅第一个转移的烷基(伯烷基)转变为产物。用 9-BBN 为硼氢化反应试剂可得到单一的产物伯醇或醛。反应通式如下：

$$RCH{=}CH_2 + \text{9-BBN} \longrightarrow RCH_2CH_2{-}B \xrightarrow[CO]{NaBH_4} RCH_2CH_2CH(OH){-}B \xrightarrow[OH^{\ominus}]{H_2O} RCH_2CH_2CH_2OH$$

$$RCH_2CH_2CH(OH){-}B \xrightarrow{H_2O_2,\ OH^{\ominus}} RCH_2CH_2CHO$$

例如：

(96%)

由于羰基化反应使用一氧化碳，要在几十个大气压的压力釜中进行。改进的

方法是使用氰化硼烷，三氟甲酰化后引起硼原子上的烷基向相邻的亲电碳转移。如下所示：

$$R_3B + :\overset{\ominus}{C}N \longrightarrow R_3\overset{\ominus}{B}-C\equiv N \xrightarrow{(CF_3CO)_2O} \left[R_3\overset{\ominus}{B}-C\equiv\overset{\oplus}{N}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}CF_3 \longleftrightarrow R_2\overset{\ominus}{B}(R)-\overset{\oplus}{C}=N-\overset{O}{\overset{\|}{C}}CF_3\right]$$

$$\longrightarrow R_2B-\underset{R}{\underset{|}{C}}=N-\overset{O}{\overset{\|}{C}}CF_3 \xrightarrow[OH^{\ominus}]{H_2O_2} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R$$

例如：

$$(CH_3)_2CHC(CH_3)_2BH_2 + \text{环戊烯} \longrightarrow (CH_3)_2CHC(CH_3)_2B(C_5H_9)_2 \xrightarrow[(CF_3CO)_2O]{NaCN} \xrightarrow[OH^{\ominus}]{H_2O_2} C_5H_9-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_5H_9 \quad (80\%)$$

另一个改进方法是用1,1-二氯甲醚代替一氧化碳。在立体位阻大的碱(如叔丁醇钾)的作用下，1,1-二氯甲醚失去质子形成碳负离子并与三烃基硼亲核结合。硼原子上的烷基发生类似于上面的转移。反应通式如下：

$$CH_3OCHCl_2 \xrightarrow{t\text{-BuOK}} CH_3O\overset{\ominus}{C}Cl_2$$

$$R_3B + :\overset{\ominus}{C}Cl_2OCH_3 \longrightarrow R_3\overset{\ominus}{B}-CCl_2OCH_3 \longrightarrow R-\underset{Cl}{\underset{|}{\overset{Cl}{\overset{|}{B}}}}-\underset{R}{\underset{|}{\overset{R}{\overset{|}{C}}}}-OCH_3 \xrightarrow[OH^{\ominus}]{H_2O_2} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R$$

例如：

$$PhCH_2CH(H_3C)-B(C(CH_3)_3)(CH_3) \xrightarrow[(3)\ H_2O_2,OH^{\ominus}]{(1)\ Cl_2CHOCH_3\ (2)\ t\text{-BuOK}} CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH(CH_3)CH_2Ph \quad (83\%)$$

问题5.12　写出下列反应的产物：

(1) $$CH_3CH=CHCH_3 \xrightarrow[(2)\ CO,125\ ℃\ (3)\ H_2O_2,OH^{\ominus}]{(1)\ BH_3,THF}$$

(2) $$CH_3CH=CHCH_3 \xrightarrow[(2)\ NaBH_4,CO\ (3)\ H_2O_2,OH^{\ominus}]{(1)\ BH_3,THF}$$

(3) $$(CH_3)_2CHC(CH_3)_2BH_2 \xrightarrow[(2)\ CH_2=CHCH_2CO_2CH_3]{(1)\ (CH_3)_2C=CH_2} \xrightarrow[(4)\ H_2O_2,NaOEt]{(3)\ CO,H_2O}$$

(4) $$\text{2-(环己-1-烯基)-1-亚甲基环己烷} \xrightarrow[(2)\ NaCN]{(1)\ (CH_3)_2CHC(CH_3)_2BH_2} \xrightarrow[(4)\ H_2O_2,NaOH]{(3)\ (CF_3CO)_2O}$$

5.5.3　三烃基硼与 α-卤代羰基化合物的反应

α-卤代羰基化合物(如 α-卤代酸酯、α-卤代酮、α-卤代腈等)在碱性条件下与三烃基硼作用能得到烃化产物，尤其是用 9-BBN 的衍生物可得到相应的高产率产物。反应通式如下：

$$\underset{\text{9-BBN}}{R{-}B\bigcirc} + \underset{Z=R',OR'}{BrCH_2COZ} \xrightarrow{t\text{-BuOK}} R{-}CH_2COZ$$

在这类反应中，首先 α-卤代羰基化合物在碱的作用下形成碳负离子(即烯醇负离子)，然后与三烃基硼亲核结合，硼原子上的烷基向相邻的亲电碳转移，同时卤素负离子作为离去基团离开。反应机理如下：

$$BrCH_2COZ \xrightarrow{t\text{-BuOK}} Br\overset{\ominus}{C}HCOZ \xrightarrow{BR_3} R{-}\overset{\ominus}{B}R_2{-}CH(Br){-}COZ \longrightarrow$$

$$R{-}BR{-}CHR{-}COZ \xrightarrow{t\text{-BuOK}} R{-}CH_2{-}COZ$$

例如：

$$\text{环己烯} \xrightarrow[\text{(2) } BrCH_2CO_2C_2H_5,\ t\text{-BuOK}]{\text{(1) 9-BBN}} C_6H_{11}{-}CH_2CO_2C_2H_5 \quad (62\%)$$

$$\text{环戊烯} \xrightarrow[\text{(2) } BrCH_2COCH_3,\ 2,6\text{-}(t\text{-Bu})_2C_6H_3O^{\ominus}]{\text{(1) 9-BBN}} C_5H_9{-}CH_2COCH_3 \quad (73\%)$$

α-重氮酯和 α-重氮酮也可以发生类似的反应，反应中 N_2 作为离去基团离去。例如：

$$CH_3(CH_2)_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{(2) } N_2CHCO_2C_2H_5]{\text{(1) } BH_3,THF} CH_3(CH_2)_6CO_2C_2H_5 \quad (83\%)$$

问题 5.13　写出下列反应的产物：

(1) $\text{环己烯} \xrightarrow[\text{(2) } Cl_2CHCO_2C_2H_5,\ t\text{-BuOK}]{\text{(1) 9-BBN}}$

(2) $CH_3CH_2CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{(2) } PhCOCH_2Br,\ t\text{-BuOK}]{\text{(1) 9-BBN}}$

(3) $\text{C}_5\text{H}_9\text{–BCl}_2 + N_2CHCO_2C_2H_5 \longrightarrow$

(4) $CH_3CH{=}CH_2 \xrightarrow[\text{(2) ClCH}_2\text{CN, } t\text{-BuOK}]{\text{(1) 9-BBN}}$

5.5.4 三烃基硼与 α,β-不饱和醛酮的共轭加成

三烃基硼与 α,β-不饱和羰基化合物迅速发生 1,4-加成反应。例如：

$$[(CH_3)_2CHCH_2]_3B \xrightarrow[\text{(2) } H_2O]{\text{(1) } CH_2{=}CH{-}CHO} (CH_3)_2CH(CH_2)_3CHO \quad (85\%)$$

$$(C_6H_{11})_3B \xrightarrow[\text{(2) } H_2O]{\text{(1) } CH_2{=}C(CH_3){-}COCH_3} C_6H_{11}{-}CH_2{-}CH(CH_3){-}COCH_3 \quad (100\%)$$

由于光照或过氧化物存在有利于反应的进行，因而反应机理可能是自由基机理。例如：

$$(C_2H_5)_3B + CH_3CH{=}CHCOCH_3 \xrightarrow[25℃]{H_3CC(O){-}O{-}O{-}C(O)CH_3} CH_3CH_2{-}CH(CH_3){-}CH_2COCH_3 \quad (88\%)$$

$$\text{C}_4\text{H}_8\text{B}{-} \xrightarrow[C_2H_5OH,\ h\nu]{CH_2{=}CHCOCH_3} C_2H_5O{-}B(CH_3){-}(CH_2)_6COCH_3 \xrightarrow[NaOH]{H_2O_2} HOCH_2(CH_2)_5COCH_3 \quad (95\%)$$

在有机合成中，三烃基硼化合物是官能团转变(第 2 章)和形成碳碳键(本章)的关键中间体。现将有关的反应归纳在图 5.3 中。

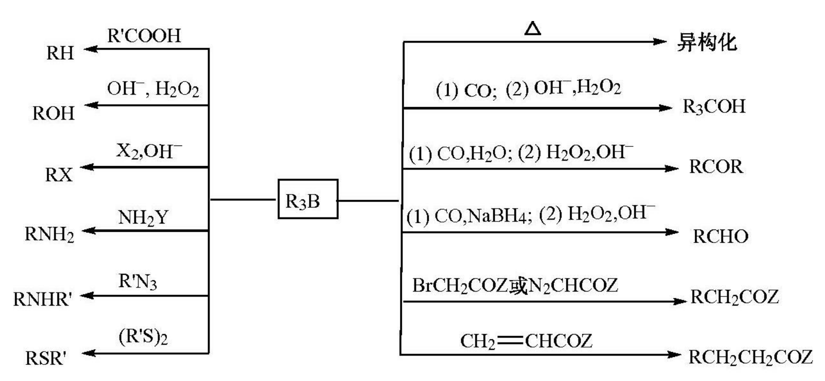


图 5.3　三烃基硼的反应

习　　题

一、写出下列反应的主要产物：

(1) $PhCH(CH_3)CHO + H_2C{=}C(OTBDMS)CH_3 \xrightarrow{BF_3}$

(2) 1-OTMS-环戊烯 + $(CH_3)_2C(OCH_3)_2 \xrightarrow{(CH_3)_3SiO_3SCF_3}$

(3) 环己酮 + $H_2C{=}C(OTMS)Ph \xrightarrow{TMSOTf}$

(4) 苯并呋喃(CHO, OH) $\xrightarrow[(2)\ NaNH_2]{(1)\ Ph_3P,\ BrCH_2CO_2C_2H_5}$

(5) 2-甲氧基环戊基甲醛(OCH$_3$, CHO) + $(C_2H_5O)_2\overset{O}{\overset{\|}{P}}CH_2\overset{O}{\overset{\|}{C}}(CH_2)_4CH_3 \xrightarrow[DMSO]{NaH}$

(6) $Me_3SiCH_2CN \xrightarrow[(2)\ C_6H_5HC{=}CHCHO]{(1)\ n\text{-}C_4H_9Li}$

(7) 香芹酮(CH_3, O) + $CH_3\overset{O}{\overset{\|}{S}}CH_3 \xrightarrow[CH_3I]{NaH}$

(8) 环己酮 $\xrightarrow[CH_3I,\ NaH]{PhSCH_3}$

(9) 环己酮 + $ClCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow{t\text{-}BuOK}$

(10) 2-溴环辛酮(O, Br) + $CH_3CHO \xrightarrow[DMSO]{Zn}$

(11) 环己烯基-O_3SCF_3 + $CH_2{=}CH\text{-}CH(NHCO_2CH_2Ph)CH_2O_2CCH_3 \xrightarrow[K_2CO_3]{Pd(OAc)_2,\ PPh_3}$

(12) 2-溴-N-甲基-N-(环戊烯-1-羰基)苯胺(Br, N-CH_3, C=O) $\xrightarrow[Et_3N]{Pd(OAc)_2,PPh_3}$

(13) O, O, $OCH(CH_3)_2$, $Sn(n\text{-}Bu)_3$ + I—⟨苯环⟩—OCH_3 $\xrightarrow{Pd(OAc)_2,PPh_3}$

(14) F_3C—⟨苯环⟩—B(O)(O) + Br—⟨苯环⟩—OCH_3 $\xrightarrow[K_2CO_3]{Pd(OAc)_2}$

(15) $CH_3(CH_2)_7B$ + I, O, O $\xrightarrow[K_3PO_4]{Pd(PPh_3)_4,PPh_3}$

(16) $H_2C{=}CH$, CH_3, H_3CO $\xrightarrow[(3)\ H_2O]{(1)\ \text{—}BH_2\quad (2)\ CO}$

(17) —$Si(CH_3)_3$ $\xrightarrow[TiCl_4]{CH_3CH_2CH_2CHO}$

(18) $CH_2Si(CH_3)_3$ $\xrightarrow[AlCl_3,0\ ℃]{CH_3\overset{O}{\overset{\|}{C}}—Cl}$

(19) $COCH_3$ + $H_2C{=}CHCH_2Si(CH_3)_3$ $\xrightarrow{TiCl_4}$

(20) Br, N, $COCH_3$, N, Me + O, O, S $\xrightarrow[(2)\ H_2,Pd/C]{(1)\ Pd(OAc)_2,Ph_3P,NEt_3}$

二、实现下列转变：

(1) ⟨苯环⟩—CHO + H_3C—⟨苯环⟩—CH_3 ⟶⟶

⟨苯环⟩—CH=CH—CH=CH—⟨苯环⟩—CH=CH—CH=CH—Ph

(2) OH ⟶⟶ COOH

(3) O, CH_3 ⟶⟶ CH_3

(4)

三、具有光电功能的有机分子材料大多是有机共轭分子，主要类型有共轭多烯、共轭多炔、共轭多芳烯、共轭多芳炔、共轭寡聚芳烃等。它们用做有机导体、有机半导体、有机电致发光器件、激光调频、信息储存和传输等信息科学中光电器件的关键材料。它们的合成常应用 Heck、Stille、Suzuki、McMurry、Ullmann、Wittig、Wittig-Horner 等反应 。指出下列光电材料合成中关键反应的名称：

(1)

$TiCl_4$, Zn

电致发光分子

(2)

(1) Cu, K_2CO_3
(2) NBS

PPh_3, $Pd(OAc)_2$

绿色发光材料分子

（3）

Br, OCH₃ + H N; Pd(OAc)₂, PPh₃ / KOBu^{t}; OCH₃, N, CHO; POCl₃ / DMF

NC, CN / NaOMe; H₃CO, N, NC, CN, N, OCH₃

红色发光材料分子

（4）

F, F, F, Br+, S, SnBu₃; (1)PPh₃, Pd(OAc)₂ / (2) NBS; F, F, F, F, F, S, Br

Bu₃Sn, S, S, SnBu₃ / PPh₃, Pd(OAc)₂; F, F, F, F, F, S, S, S, S, F, F, F, F, F

有机场效应晶体管材料

（5）

H₂N, NH₂; NaNO₂, HCl / KI; I, I; + N

PPh₃, Pd(OAc)₂; N, N

空穴传输分子

（6）

DMF, n-BuLi, −78 ℃

PhNHPh, PPh_3, $Pd(OAc)_2$

有机非线性光学材料分子

第6章　碳碳键的形成——碳环和杂环的形成

环化反应是使链状化合物转变为环状化合物的反应。环化反应分两类，一类是双官能团链状化合物前体分子内反应(如二元羧酸酯分子内 Claisen 缩合)；另一类是两个或多个非环前体分子之间两点或多点反应实现环合(如环加成反应)。如环化反应生成碳碳键即形成碳环，如同时生成碳杂原子键即形成杂环。本章介绍环化反应的基本原理、碳环和杂环的合成方法。

6.1　分子内的亲核环化——Baldwin 成环规则

6.1.1　Baldwin 成环规则

分子内的亲核取代和亲核加成反应是合成环状化合物的重要方法。分子内的亲核环化反应的难易由三个因素决定：①形成环的大小。如果将要形成的环有较大的张力，这样的环一般较难形成。小环(三元环、四元环)、中环(八至十二元环)和大环都较难形成。②被进攻原子的杂化状态：sp^3 杂化(tet)、sp^2 杂化(trig)、sp 杂化(dig)。对于亲核反应，亲核试剂进攻不同杂化状态的亲电碳原子时，其进攻的方位是不同的。对于被进攻亲电碳原子为 sp^3 杂化、sp^2 杂化、sp 杂化状态时，亲核试剂有效的进攻方向与欲断裂的键分别成 180°、109°和 120°。③共价键破裂的方式。被进攻的亲电碳的共价键破裂有两种方式。外式(exo)：共价键破裂时电子向环外流动，形成较小的环。内式(endo)：共价键破裂时电子向环内流动，形成较大的环（图 6.1)。

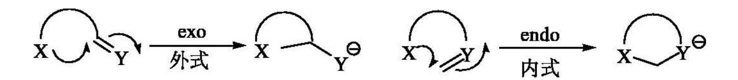
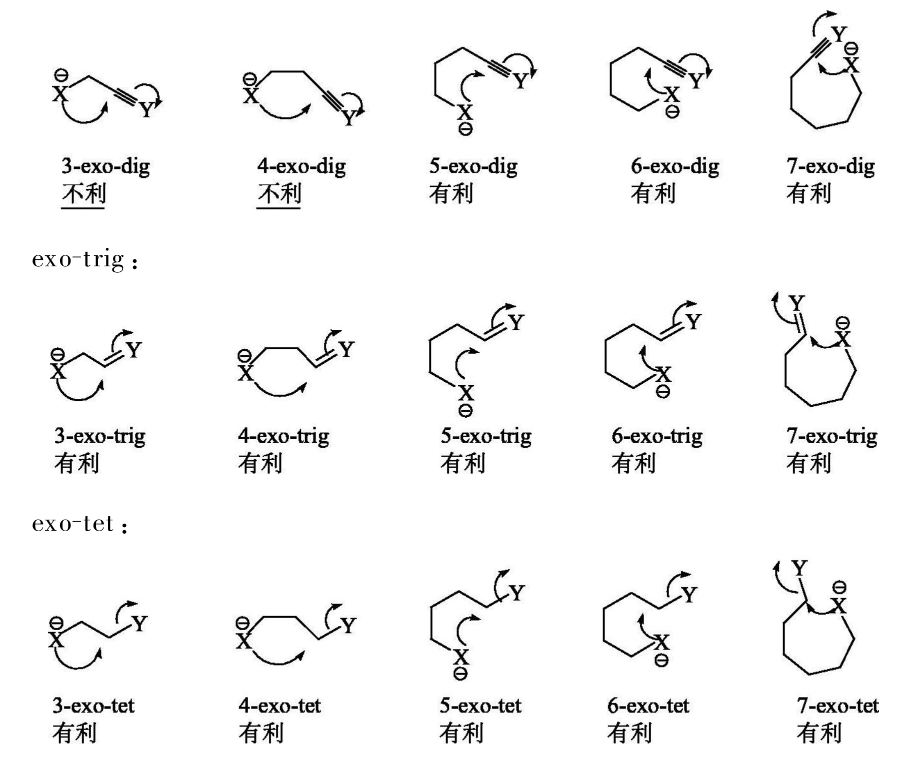


图 6.1　被进攻亲电原子的共价键的破裂方式

Baldwin 于 1976 年依据以上三个因素提出了分子内的亲核环化反应中“有利”成环和“不利”成环的规则，即 Baldwin 成环规则。Baldwin 成环规则总结如下。

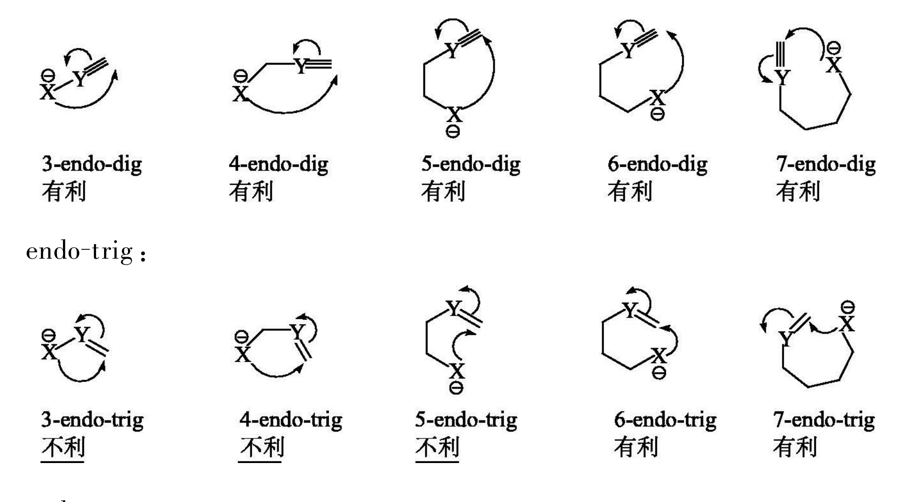
(1) 外式(exo)成环：除了 3-exo-dig 和 4-exo-dig 过程不利于成环外，5～7-exo-dig、3～7-exo-trig、3～7-exo-tet 过程都利于成环。

exo-dig：

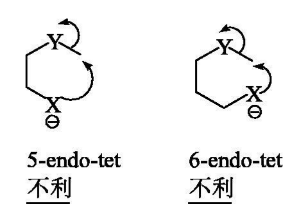


(2) 内式(endo)成环：3～7-endo-dig、6～7-endo-trig 过程都利于成环。3～5-endo-trig、5～6-endo-tet 过程不利于成环。

endo-dig：



endo-tet：



根据 Baldwin 成环规则可以预测分子内亲核环化反应的产物。例如，下面的化合物 **1** 在碱性条件下难以发生分子内的 Michael 加成反应(5-endo-trig)得到化合物 **2**，而易发生分子内羰基上的亲核加成反应(5-exo-trig)得到化合物 **3**。反应式如下：

又例如：

烯醇负离子有内式(enolendo)和外式(enolexo)两种类型，因此在烯醇负离子为亲核试剂的分子内环化反应中，Baldwin 成环规则需加上烯醇负离子的内式或外式条件。

例如，化合物 **4** 在强碱 LDA 存在下形成的烯醇锂盐，由于 5-enolendo-exo-tet 是不利的环化，而 5-exo-tet 是有利的环化，因而不生成化合物 **5** 而只生成氧负离子亲核取代环化产物 **6**。反应式如下：

3~5-enolendo-exo-tet 不利
6~7-enolendo-exo-tet 有利

3~7-enolexo-exo-tet 有利

3~5-enolendo-exo-trig 不利
6~7-enolendo-exo-trig 有利

3~7-enolexo-exo-trig 有利

LDA, THF, −78 ℃
5-enolendo-exo-tet
5-exo-tet
4　5　6

例如，三酮在碱性条件下发生分子内醇醛缩合反应，由于 6-enolendo-exo-trig 是有利的环化，而 5-enolendo-exo-trig 是不利的环化，因而主要生成六元的环化产物。反应式如下：

6-enolendo-exo-trig
$OH^{\ominus}$
5-enolendo-exo-trig

又例如：

LDA, THF, −78 ℃
5-enolexo-exo-tet

Baldwin 成环规则虽然是对分子内亲核环化提出的，但对自由基环化和阳离子环化反应的预测也常是有效的。但是需要注意违背该规则的例子也是存在的。

6.1.2　亲核反应成环实例

在有机合成中，运用常见的分子内亲核取代和亲核加成反应来形成碳环。常见的有以下几类。

例 1 烃化反应成环。

$$CH_3COCH_2COOEt \xrightarrow[\text{环氧乙烷}]{NaOEt} CH_3COCH(CH_2CH_2OH)COOEt \xrightarrow[\Delta,\ CO_2]{HCl} CH_3CO(CH_2)_3Cl \xrightarrow{NaOEt} [\,CH_3CO\overset{\ominus}{C}H(CH_2)_2Cl\,] \longrightarrow \text{环丙基甲基酮}$$

$$\text{顺-1,3-环戊烷二甲酸二乙酯 }(COOC_2H_5) \xrightarrow[(2)\ PPh_3,\ CBr_4]{(1)\ LiAlH_4} \text{顺-1,3-二(溴甲基)环戊烷} \xrightarrow[NaOC_2H_5]{CH_2(COOC_2H_5)_2} (C_2H_5OOC)_2C\text{（双环产物）}\quad (75\%)$$

例 2 分子内 Claisen 缩合成环（Dieckmann 缩合反应）。

$$\begin{matrix} H_2C-CH_2COOC_2H_5 \\ | \\ H_2C-CH_2COOC_2H_5 \end{matrix} \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},H_2O]{(1)\ NaOC_2H_5} \text{2-氧代环戊烷甲酸乙酯 }(COOC_2H_5)\quad (81\%)$$

$$\text{2-}COOC_2H_5\text{-N-}CH_2CH_2COOC_2H_5\text{哌啶} \xrightarrow{NaOC_2H_5} \text{环化产物 }(COOC_2H_5) \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},\ \Delta]{(1)\ OH^{\ominus}} \text{吲哚里西啶酮}\quad (62\%)$$

例 3 分子内的醇醛缩合反应成环。

$$\begin{matrix} H_2C-CH_2COCH_3 \\ | \\ H_2C-CH_2COCH_3 \end{matrix} \xrightarrow[\Delta]{OH^{\ominus}} \text{1-乙酰基-2-甲基环戊烯 }(COCH_3,\ CH_3)\quad (83\%)$$

$$\text{OHC, Ph 取代螺环内酰胺酮} \xrightarrow[25℃]{t\text{-BuOK, PhCH}_3} \text{HO, Ph 取代环化产物}\quad (78\%)$$

例 4 Robinson 成环反应。

α,β-不饱和羰基化合物（或 Mannich 碱）与碳负离子发生 Michael 加成反应后发生分子内醇醛缩合或 Claisen 缩合导致成环的反应叫做 Robinson 成环反应。例如：

问题 6.1　用 Baldwin 成环规则，说明上面的例 1～例 4 的亲核环化产物。

6.2　分子内的亲电环化

分子内的亲电环化反应常涉及碳正离子中间体，这类阳离子环化反应在自然界中十分普遍，甾族化合物和萜类化合物的生源合成大多通过这一途径构建。由于不稳定的碳正离子易发生重排反应，只有当形成稳定的叔碳正离子时才能获得较好的产率。常见的有以下几类。

1. 醇脱水导致的阳离子环化

2. 分子内芳环亲电取代环化

碳正离子作为亲电试剂发生分子内芳环上的亲电取代反应是构造芳环并脂环的重要方法。

3. Nazarov 环化反应

在阳离子环化反应中，戊二烯正离子环化成环具有重要的合成价值。共轭二烯酮在酸性条件下易形成稳定的戊二烯正离子，所发生的分子内亲电环化反应叫做 Nazarov 环化反应。例如：

α,β-不饱和酰氯与乙烯基硅醚在路易斯酸催化下形成的共轭二烯酮可直接发生 Nazarov 环化反应。例如：

6.3 分子内自由基环化

6.3.1 分子内还原偶联

二元醛酮和二元酸酯的分子内还原偶联以及二元醛酮分子内的 McMurry 反应都是通过分子内两个羰基碳自由基偶联环化的反应。

1. 分子内的偶姻缩合反应

分子内的偶姻缩合反应首先是在非质子性溶剂中通过活泼金属单电子还原酯

基生成自由基阴离子，后者二聚成环，失去烷氧基得邻二酮，邻二酮进一步还原水解后生成环状 α-羟基酮。例如：

2. 二元醛酮的分子内频哪醇反应

二元醛酮的分子内还原偶联也能形成环状频哪醇产物。例如：

3. 分子内的 McMurry 反应

例如：

TiCl₃ Zn/Cu (82%)

TiCl₃ LAH Humulene

6.3.2 分子内自由基加成环化

分子内的自由基环化是自由基与分子内的烯键的加成反应。诱导环化的试剂有亚铜盐(CuX)、二价铑配合物[$RhCl_2(PPh_3)_3$]、有机硅氢化物[$(Me_3Si)_3SiH$]、有机锡氢化物(Bu_3SnH)等，其中研究最多、应用最广的是 Bu_3SnH 试剂。反应底物常为卤代烯。Bu_3SnH 分子中的 Sn—H 键的键能较小，在自由基引发剂[如偶氮二异丁腈(AIBN)]存在下易发生均裂，产生的锡自由基 $Bu_3Sn^{\cdot}$ 夺取分子内的卤原子，产生的碳自由基与分子内的烯键加成。反应式如下：

$$Bu_3SnH \xrightarrow{AIBN} Bu_3Sn\cdot$$

$Bu_3Sn\cdot$ → Bu_3SnX + … → … $\xrightarrow{Bu_3SnH}$ … + $Bu_3Sn\cdot$

虽然根据 Baldwin 成环规则预测 5-exo-trig 和 6-endo-trig 环化方式都是有利的，但一般主要生成五元环产物，即反应中形成 5-己烯基自由基活性中间体。反应式如下：

Bu_3SnH AIBN X

例如：

自由基环化反应有良好的区域选择性和立体选择性。例如，在天然产物 capnellene 的合成中，利用自由基串联环化一步形成了两个新的五元环，得到高立体选择性的三环产物。反应式如下：

问题 6.2　写出下列反应的产物：

(1) $C_6H_5CH{=}CH_2 + C_6H_5CH{=}CH_2 \xrightarrow{H_2SO_4}$

(2) 6-甲氧基-1-四氢萘酮（H_3CO） + 1-乙酰基环戊烯（$-C(=O)-CH_3$） $\xrightarrow{NaNH_2}$

(3) 1,3-二噻烷 + $BrCH_2CH_2CH(CH_3)CH(CH_3)CH_2Br$ $\xrightarrow[(2)\ HgCl_2,\ H_2O]{(1)\ n\text{-}C_4H_9Li}$

(4) 2,2'-二甲基联苯（CH_3, CH_3） $\xrightarrow[(4)\ SOCl_2\ (5)\ AlCl_3]{(1)\ NBS,\ (2)\ NaCN,\ (3)H^{\oplus}}$

(5) 邻硝基苯甲醛（CHO, NO_2） $\xrightarrow[(2)\ Fe,\ HCl\ (3)\ NaNO_2,HCl\ (4)\ Cu,\triangle]{(1)\ C_6H_5CH_2COOK,\ (CH_3CO)_2O}$

(6) PhH_2COH_2C ... CH_2I + ... $\xrightarrow[AIBN]{Bu_3SnH}$

(7) OCH_3, I ... $\xrightarrow[AIBN]{Bu_3SnH}$

6.4 RCM 反 应

RCM(ring closing metathesis)反应是分子内的烯烃复分解(olefin metathesis)反应。烯烃复分解反应是用钌、钼等金属的卡宾配合物（Grubbs 催化剂、Schrock 催化剂)为催化剂，使碳碳双键发生断裂、重排形成新的烯键化合物。反应通式如下：

$$R_1\text{CH=CH}_2 + R_2\text{CH=CH}_2 \xrightarrow{L_nM=CHR} R_1\text{CH=CH}R_2 + H_2C=CH_2$$

$L_nM=CHR$ 代表催化剂。目前有效的金属卡宾配合物催化剂的结构式如下：

F_3C F_3C N Mo O O CF_3 F_3C Ph　　Cl Cl $P(cy)_3$ Ru Ph $P(cy)_3$ cy=环已基　　$P(cy)_3$ Cl Cl Ru Ph N N

Schrock催化剂　　Grubbs催化剂 I　　Grubbs催化剂 Ⅱ

Schrock 催化剂对水汽和氧气敏感，Grubbs 催化剂在空气中稳定。

RCM 反应应用催化量的 Ru 或 Mo 卡宾配合物即可以使分子内的两个烯键之间完成关环反应，生成环烯化合物：

$$\xrightarrow{L_nM=CHR} \quad + \quad = \uparrow$$

RCM 反应的机理如下：首先金属卡宾配合物催化剂 $L_nM=CHR$（如 Grubbs 催化剂或 Schrock 催化剂)与原料二烯烃分子中一个烯键配位并打开双键生成金属环丁烷衍生物，然后环破裂分解释出一分子烯烃并形成二烯烃的金属卡

宾配合物，它与分子内的烯键配位形成金属环丁烷双环衍生物，接着四元环破裂释出环烯烃，同时形成乙烯基金属卡宾配合物($L_nM=$)，这是 RCM 反应中进行催化循环反应的真正催化剂。如下所示：

L_nM=CHR　[2+2]　L_nM—CHR　环破裂　=CHR ＋ =ML_n

[2+2]　ML_n　环破裂　＋ L_nM=

循环催化剂

接着乙烯基金属卡宾配合物($L_nM=$)进入催化循环(图 6.2)。循环催化剂($L_nM=$)与原料二烯烃分子中一个烯键配位生成金属环丁烷衍生物，然后环破裂释出一分子乙烯并形成二烯烃的金属卡宾配合物，然后与分子内的烯键配位形成金属环丁烷双环衍生物，四元环破裂释出环烯烃，再生循环催化剂($L_nM=$)，完成了一次反应循环。反应按照上述循环进行下去。整个反应是可逆反应，乙烯的放出使反应进行完全。

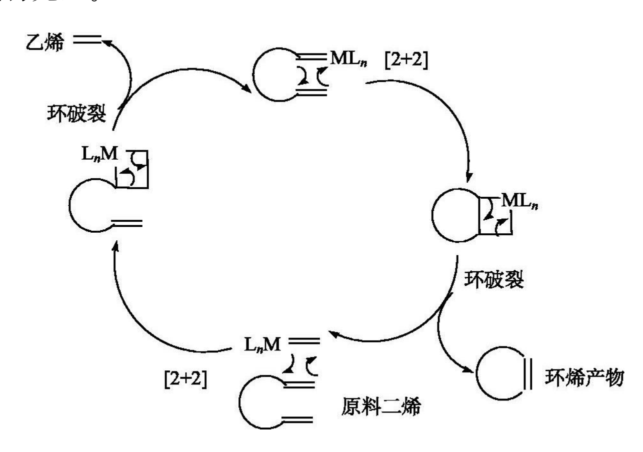


图 6.2　RCM 反应中的催化循环

RCM 反应可以高产率地合成任意大小的环烯烃。在有机合成中，一些脂环化合物，尤其是大环脂环化合物，合成步骤冗长，产率低，而利用 RCM 反应，合成过程能大大简化。因此 RCM 反应已广泛用于药物合成研究和天然产物合成的成环步骤中。例如：

炔烃在 $Mo(CO)_6$ 或 $(^tBuO)_3W—C\equiv C—Bu^t$ 催化下也发生类似的分子内复分解反应。例如：

烯烃和炔烃的复分解反应的反应条件温和，产率高，并且是具有原子经济性的反应。因此已成为形成碳碳双键和叁键重要方法。由于法国化学家 Yves Chauvin、美国化学家 Robert H Grubbs 和 Richard R Schrock 对烯烃和炔烃的复分解反应的贡献，他们共享 2005 年的诺贝尔化学奖。

6.5 中环和大环的形成

一般的亲核、亲电及自由基环化反应或链状分子间的成键反应都可以用于合成中环和大环，但在中环或大环闭环时，分子内环化受到分子间反应的竞争，因此中环和大环的合成一般需要采用如高度稀释、模板合成等特殊的技术。

1. 高度稀释法

合成脂肪族中环或大环时，为了抑制分子间反应，常采用高度稀释法。一般步骤是将反应物以很慢的速率滴加到较多的溶剂中，确保反应液中反应物始终维持在很低的浓度（一般小于 10^{-3} mol/L）。例如，在高度稀释下利用分子内 Claisen 缩合以较高产率合成了 14 元大环：

(1) LiHMDS, THF (0.001 mol/L); (2) H_2O (75%)　　$AcOH-H_2O$ (95%)

高度稀释法也可合成含杂原子的中环和大环化合物如大环内酯和穴醚等。例如：

$Br(CH_2)_{10}COOH \xrightarrow[CH_3COCH_3\ (85\%)]{K_2CO_3}$ 大环内酯

Py, C_6H_6, 高度稀释 (80%)　　$LiAlH_4$, THF (75%)

THF, Py, 高度稀释 (45%)　　$LiAlH_4$, THF (95%)　　穴醚

2. 模板合成法

用金属离子或有机分子为“模板”，通过与底物分子之间的配位、静电引力、氢键等非共价作用力预组织使反应中心互相趋近而成环。

1）金属离子“模板”

合成含杂原子的大环化合物时，使用金属离子为“模板”，能获得相当好的产率。例如，合成冠醚和大环多胺时，一般用直径与产物环大小相近的金属离子为“模板”。并且根据软硬酸碱配位原理，杂原子为氧原子时，使用碱金属离子，

杂原子为氮或硫原子时，使用过渡金属离子。反应式如下：

2）氢键“模板”

分子内氢键常驱动分子内环化，例如，Corey-Nicolaou 大环内酯化（macrolactonization）反应。在该反应中，2，2′-二吡啶二硫化物（Corey-Nicolaou 试剂）在三苯基膦存在下与 ω-羟基羧酸反应生成活性酯——2-吡啶硫代羧酸酯。质子化的 2-吡啶硫代羧酸酯中的N—H通过与羰基和烷氧基的氧原子的分子内氢键使反应基团趋近，因而不需要高度稀释的反应条件，便可获得高产率的大环内酯：

例如：

$HO(CH_2)_{14}COOH \xrightarrow[\text{甲苯}, \triangle]{Ph_3P, (PyS)_2} (CH_2)_{14}$ 环内酯 (80%)

THPO…（Brefeldin A 前体）$\xrightarrow[\text{(PyS)}_2\ \text{二甲苯}]{Ph_3P}$ [中间体] $\xrightarrow[\text{(2) 去保护基}]{\text{(1) 环化}}$ Brefeldin A

如在 Corey-Nicolaou 大环内酯化反应中加入银离子，由于银离子的配位作用进一步活化了 2-吡啶硫代酯，内酯化反应能在室温下进行：

$\xrightarrow[\text{AgClO}_4,\ \text{甲苯, r t}]{Ph_3P, (PyS)_2}$ (75%)

3. 特殊反应条件形成大环

某些特殊的反应条件下无需高度稀释便可顺利合成中环和大环。例如，酯或酮的双分子还原反应发生在活泼金属的表面，是两相界面上的反应，因此不需要高度稀释的反应条件。例如：

$CH_3OOC(CH_2)_{16}COOCH_3 \xrightarrow[\text{(2) } H^{\oplus}, H_2O]{\text{(1) Na, 二甲苯}} (CH_2)_{16}$（C=O，CH—OH 环）(96%)

$\xrightarrow[\text{PhMe}]{\text{Na / TMSCl}}$ $\xrightarrow{\text{HF, MeCN}}$ (90 %)

含刚性碳架的反应物，由于键的自由转动受阻，因而形成中环和大环时不需要高度稀释的反应条件。例如：

2 (间二溴甲基苯) —PhLi→ [2 (间-BrCH₂-C₆H₄-CH₂Li)] → [2.2]间环芳烷 (39%)

1,8-二乙炔基蒽 —$(CH_3COO)_2Cu$, Py→ 环状二聚四炔 (95%)

值得一提的是 RCM 反应无需高度稀释的反应条件便可获得较高产率的中环和大环产物。

6.6　环加成反应

重要的环加成反应(cycloaddition)有 Diels-Alder 环加成反应、1,3-偶极环加成反应（1,3-dipolar cycloaddition)、碳烯（carbene)或氮烯(nitrene)与烯键的加成反应、[2+2] 环加成反应。

6.6.1　Diels-Alder 反应

4π 电子体系的二烯体(diene)和 2π 电子体系的亲二烯体(dienophile)的 [4+2] 环加成反应叫做 Diels-Alder 反应。根据 Woodward-Hoffmann 规则和前线轨道理论，Diels-Alder 反应中二烯体的 HOMO 轨道和亲二烯体的 LUMO 轨道之间或者二烯体的 LUMO 轨道和亲二烯体的 HOMO 轨道之间的能量差越小，反应越容易进行(图 6.3)。因此二烯体上带有给电子基(D)和亲二烯体上带有吸电子基（A)，或者二烯体上带有吸电子基（A）和亲二烯体上带有给电子基(D)，两种情况都有利于 Diels-Alder 反应的进行。前者是正常电子需求的 Diels-Alder 反应（normal electron demand Diels-Alder 反应)，应用很广。后者称为反电子需求的 Diels-Alder 反应(inversed electron demand Diels-Alder 反应)，研究相对比较少。

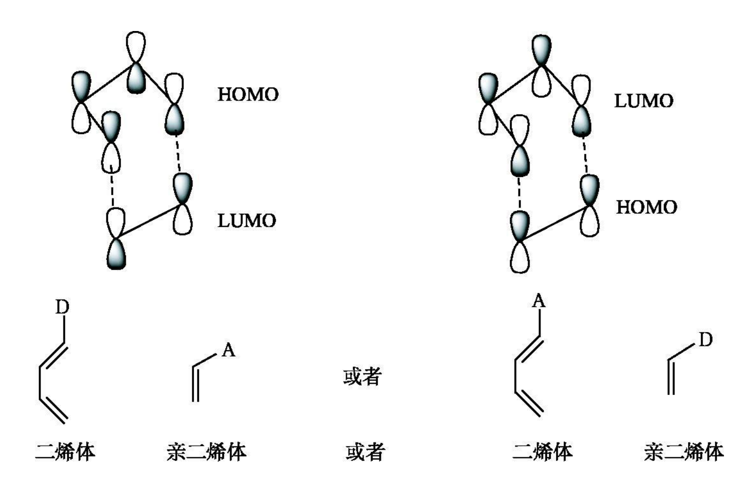


图 6.3　Diels-Alder 反应中 HOMO 轨道和 LUMO 轨道的重叠

正常电子需求的 Diels-Alder 反应，例如：

反电子需求的 Diels-Alder 反应，例如：

二烯体可以是开链的共轭二烯，也可以是环内共轭二烯。多环芳烃(如蒽)、杂环化合物(如呋喃)也可以作为二烯体发生 Diels-Alder 反应。在正常电子需求的 Diels-Alder 反应中，亲二烯体一般是具有吸电子基(如羰基、羧基、酯基、硝基、氰基、砜基等)的烯或炔的衍生物。例如：

二烯体必须是顺式(cisoid)构象，否则不发生反应。例如，下面的化合物固定在反式(transoid)构象，因而不能作为二烯体发生 Diels-Alder 反应。

在正常电子需求的 Diels-Alder 反应中，不对称的二烯体和亲二烯体发生 Diels-Alder 反应时的区域选择性：产物的环上取代基相邻或相对的位置异构体一般是主要产物。反应通式如下：

主要产物

主要产物

例如：

CH_3 + CO_2CH_3 → CH_3 CO_2CH_3 (61%) + CH_3 CO_2CH_3 (3%)

H_3C + CO_2CH_3 → H_3C CO_2CH_3 (45%) + H_3C CO_2CH_3 (8%)

$N(C_2H_5)_2$ + $CO_2C_2H_5$ → $N(C_2H_5)_2$ $CO_2C_2H_5$ (94%)

C_2H_5O + $CO_2C_2H_5$ → C_2H_5O $CO_2C_2H_5$ (50%)

即使有较大的空间位阻，邻位产物仍是主要产物。例如：

$C(CH_3)_3$ + H_3C CO_2CH_3 → $C(CH_3)_3$ CH_3 CO_2CH_3 (54%) + $C(CH_3)_3$ CH_3 CO_2CH_3 (21%)

在路易斯酸存在时，亲二烯体的极化度因与路易斯酸的配位作用而增大，因此区域选择性提高，经常可以得到高产率的单一异构体。例如：

+ CHO → CHO + CHO

甲苯，	120 ℃，	无催化剂	59%	41%
苯，	25 ℃，	$SnCl_4$	96%	4%

2-三甲硅氧基-1,3-丁二烯作为二烯体有良好的区域选择性，环加成产物经水解后可得到环酮产物：

OCH_3 O $\xrightarrow[Et_3N]{TMSCl}$ OCH_3 TMSO

由于 Diels-Alder 反应采取对旋方式和同面成键，因而是立体专一性反应，原料二烯体和亲二烯体的构型保留在产物中。例如：

Diels-Alder 反应在有机合成中应用十分广泛。例如，天然产物 deslongchamps 的合成中关键的一步是 Diels-Alder 反应，由一个大环形成了两个六元环和一个七元环，由两个手性控制形成了四个手性中心：

在抗癌药紫杉醇(taxol)中，其中形成两个六元环的两步反应都是分别通过 Diels-Alder 反应实现的：

Lewis 酸可催化 Diels-Alder 反应，可降低反应温度，提高反应速率。例如：

丙烯基负离子也属于 4π 电子体系，也可以发生环加成反应生成五元碳环衍生物。丙烯基负离子可以通过环丙烷衍生物失去质子后开环得到。例如：

问题 6.3　用对甲基苯甲醚和 2-氯丙烯腈合成下面的药物中间体：

6.6.2　碳烯与烯键的加成

碳烯(carbenes)是不带电荷的缺电子物种，与烯烃的加成是形成环丙烷衍生物的重要方法。反应通式如下：

产生碳烯的方法一般有重氮烷烃的热或光分解，累积多卤代烃的 α-消去以及对甲苯磺酰腙衍生物的分解等。如下所示：

$$RCHN_2 \xrightarrow{h\nu 或 \Delta} [RCH:] + N_2$$

$$N_2CHCO_2C_2H_5 \xrightarrow{h\nu 或 \Delta} [:CHCO_2C_2H_5] + N_2$$

$$CHX_3 \xrightarrow{B^{\ominus}} [:CX_2] + BH + X^{\ominus}$$

$$RCH{=}N{-}NHSO_2C_6H_4CH_3 \xrightarrow[\Delta]{CH_3ONa} [RCH:] + N_2$$

处于单线态的碳烯和烯键发生协同的[2+2]环加成反应，烯烃的构型仍然保持在产物中。例如：

$$H_3C(H)C{=}C(H)CH_3 \xrightarrow[t\text{-BuOK}]{CHBr_3} \text{1,1-二溴-2,3-二甲基环丙烷} \quad (68\%)$$

碳烯也可以与炔键和芳环发生加成反应。例如：

$$N_2CHCO_2C_2H_5 + HC{\equiv}CH \longrightarrow \text{(环丙烯-}CO_2C_2H_5\text{)} \quad (70\%)$$

$$\text{萘} \xrightarrow{N_2CHCOOC_2H_5} \text{(}CO_2C_2H_5\text{取代环丙烷并二氢萘)} \quad (65\%)$$

碳烯也可以和分子内的碳碳不饱和键起加成反应形成脂环化合物。例如：

$$(H_3C)_2C{=}C(CH_3)CH{=}NNHTs \xrightarrow[\Delta]{CH_3OH} \left[(H_3C)_2C{=}C(CH_3)CH:\right] \longrightarrow \text{1,1,2-三甲基环丙烷} \quad (72\%)$$

$$H_2C{=}CH(CH_2)_3COCl \xrightarrow{CH_2N_2} H_2C{=}CH(CH_2)_3COCHN_2 \xrightarrow[\Delta]{Cu} \text{(双环[4.1.0]庚-2-酮)} \quad (50\%)$$

用铜盐(如硫酸铜溶液)处理过的锌粉与累积二卤代烷作用生成的有机锌化合物，它同碳烯一样可以与碳碳不饱和键起加成反应生成三元环的化合物。这一反应称为 Simmons-Smith 环丙烷化反应。反应机理如下：

$$CH_2I_2 + Zn/Cu \longrightarrow ICH_2ZnI$$

$$>C{=}C< + CH_2(I)(ZnI) \xrightarrow{CH_2I_2} \left[\text{过渡态：}{-}C{-}C{-}\text{与}H_2C\text{，I}\cdots ZnI\right] \longrightarrow {-}C{-}C{-}\text{(}\underset{H_2}{C}\text{环丙烷)} + ZnI_2$$

例如：

$$\text{环己烯} + CH_2Cl_2 \xrightarrow{Zn/Cu} \text{双环[4.1.0]庚烷} \quad (65\%)$$

$$H_2C{=}CHCOCH_3 + CH_2I_2 \xrightarrow{Zn/Cu} \text{环丙基}{-}COCH_3 \quad (50\%)$$

Simmons-Smith 环丙烷反应是立体专一性反应。碳碳双键的构型保留在产物中：

例如：

$$H_3C(H_2C)_7CH{=}CH(CH_2)_7COOCH_3 \xrightarrow[Zn/Cu]{CH_2I_2} \text{顺式环丙烷产物} \quad (90\%)$$

Simmons-Smith 环丙烷化反应立体选择性地发生在分子空间位阻较小的一侧，如存在两个烯键，反应优先发生在更富电子的烯键上。例如：

$$\xrightarrow[PhMe,\ rt]{CH_2I_2,\ Zn/Cu} \quad (56\%)$$

用二乙基锌代替 Zn/Cu，可优先使烯丙式醇环丙烷化：

$$>C{=}C< + (CH_3CH_2)_2Zn \xrightarrow{CH_2I_2} [\ \text{过渡态}\ ] \longrightarrow \text{环丙烷} + EtZnI$$

例如：

$$\xrightarrow[DME,\ -10℃]{Et_2Zn,\ CH_2I_2} \quad (86\%)$$

用钐代替锌，也可使烯丙式醇的烯键选择性地环丙烷化：

(99%)

Simmons-Smith 环丙烷反应一般产率较高，分子中存在卤素、氨基、羰基、羧基、酯基等对反应没有影响。

氮烯是碳烯的类似物，与烯键发生加成反应生成环丙啶(aziridine)衍生物。例如

$$+ \; N_3COOC_2H_5 \xrightarrow{h\nu} \; NCOOC_2H_5 \quad (50\%)$$

问题 6.4 写出下列反应的产物：

(1) $(H_3C)_2C=CH(OCH_3) + N_2CHCO_2C_2H_5 \xrightarrow[\Delta]{Cu}$

(2) $N_2CHCOOCH_2CH=CHCH_3 \xrightarrow[\Delta]{Cu_2O}$

(3) $\xrightarrow[Zn/Cu]{CH_2I_2}$

(4) $\xrightarrow[h\nu]{(H_3C)_2C=N_2}$

6.6.3 [2+2]环加成反应

[2+2]环加成是光化学反应。在光照下，两分子烯烃起环加成反应得四元环衍生物。反应具有立体专一性，烯键的构型保留在产物中。例如：

(71%)

(76%)

酰氯用碱(如三乙胺)处理生成活泼的烯酮，后者与烯烃起[2+2]环加成反应

生成环丁酮衍生物。例如：

$Cl_2CHCOCl$ →(Et_3N) [ ] → Cl_2C=C=O →(环戊二烯) (70%)

→(Et_3N) [ ] → (84%)

问题 6.5　写出下列反应的产物：

(1) 2 (H_3C, H / H, CH_3 烯烃) →($h\nu$)

(2) →($h\nu$)

(3) →($(H_3C)_2C{=}CH_2$, $h\nu$)

(4) + H_3C(Cl)CH—COCl →(Et_3N)

6.7　电环化反应成环

共轭多烯转变成环烯烃或其逆反应(环烯烃开环变成共轭烯烃)叫做电环化反应(electrocyclic reaction)。电环化反应和 Diels-Alder 反应、1,3-偶极加成反应一样，是协同的周环反应。电环化反应在光照或加热条件下进行，其选择规律可归纳如下(m 为等于和大于 1 的正整数)：

π 电子数	基态（热反应）	激发态（光反应）
$4m$	顺旋	对旋
$4m+2$	对旋	顺旋

电环化反应具有高度的立体专一性。例如：

$4m+2$ 体系：

对旋 50℃ DMSO 热反应

对旋 132℃ 戊烷 热反应 (99%)

$4m$体系：

对旋 $h\nu$ 光反应 (27%)

顺旋 △ 热反应 (40%)

电环化反应的选择规律和立体化学可由轨道对称守恒原理来解释。

问题 6.6 写出下列反应的产物或反应条件：

(1) $\xrightarrow{h\nu}$

(2) $\xrightarrow{h\nu}$

(3) $\xrightarrow{h\nu}$

(4) $\xrightarrow{h\nu}$

(5) B ← A → C

6.8　开 环 反 应

开环反应可以提供相隔若干个碳原子的双官能团化合物。双环和多环化合物中公共键的断裂开环可以得到一般方法难以合成的中环和大环化合物。开环的方法一般有亲核和亲电反应开环、氧化还原开环和通过周环反应开环。

6.8.1　亲电和亲核反应开环

1）内酯、内酰胺等可以通过一般的水解反应开环。

例如：

$$\text{(3-acetyl-γ-butyrolactone)} \xrightarrow{HCl, H_2O} \text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{CH(COCH}_3\text{)COOH} \xrightarrow{\triangle} HOCH_2CH_2CH_2COCH_3\ (75\%)$$

2）环状的 β-二酮、β-酮酸酯等可通过 Claisen 缩合的逆反应开环。

例如：

$$\text{1,3-cyclohexanedione} \xrightarrow[(2)\ PhCH_2Cl]{(1)\ KOH} \text{2-}CH_2Ph\text{-1,3-cyclohexanedione}\ (70\%) \xrightarrow[(2)\ CH_3I]{(1)\ KOCH_3} \left[\text{2-}H_3C\text{-2-}CH_2Ph\text{-1,3-dione} + {}^{\ominus}OCH_3\right] \longrightarrow$$

$$\left[\text{tetrahedral intermediate } (O^{\ominus}, OCH_3)\right] \longrightarrow \left[{}^{\ominus}O\text{-enolate, } H_3C,\ CH_2Ph,\ CO_2CH_3\right] \longrightarrow \begin{matrix} PhH_2C \\ H_3C \end{matrix}\!\!>CHCOCH_2CH_2CH_2COOCH_3$$

（总产率50%）

3）环丙烷衍生物开环

三元环张力大，因而环丙烷衍生物易开环生成 1，4-二官能团化合物作为合成中间体，用于合成环戊酮衍生物及 β,γ-不饱和醛等。例如：

$$\text{(1-acetoxy-1-methylcyclopropyl hexyl ketone)} \xrightarrow[CH_3OH]{NaOH, H_2O} \left[\text{1-hydroxy-1-methylcyclopropyl ketone}\right] \longrightarrow$$

$$\text{undecane-4,7-dione type 1,4-diketone} \xrightarrow{OH^{\ominus}} \text{2-pentyl-3-methylcyclopent-2-enone}\ (83\%)$$

羟甲基环丙烷衍生物在酸催化下发生开环生成β-卤代烯烃。反应通式如下：

例如：

4）环状胺经彻底甲基化后发生 Hofmann 消去反应开环生成具有末端烯键的胺。例如：

5）Grob 碎片化反应开环

一些环状化合物常用通过 Grob 碎片化反应开环。例如，环状 1,3-二醇单磺酸酯在强碱存在时容易开环：

1,3-卤代环胺在银离子存在时也可以通过 Grob 碎片化反应开环：

6.8.2　氧化还原开环

环烯烃可以经臭氧氧化和高锰酸钾等氧化剂氧化开环，环状的邻二醇等可以经四氧化锇、高碘酸钠等氧化开环。例如：

十五内酯的合成中运用了臭氧氧化开环：

环酮可以通过 Baeyer-Villiger 重排后水解开环。例如：

6.8.3 周环反应开环

Diels-Alder 环加成反应的逆反应(retro-Diels-Alder)可以得到有价值的产物。例如：

电环化反应是可逆反应，可以得到开环的产物：

电环化开环也可用于复杂分子的合成中。例如，雌二醇的合成，先经四元环的逆电环化开环，接着起 Diels-Alder 反应成环，然后裂解醚键得到：

(+)-雌二醇

6.8.4 ROM 反应开环

在金属卡宾配合物(Grubbs 催化剂、Schrock 催化剂)催化剂存在下，环烯衍生物和一定压力的烯烃作用发生 ROM(ring-opening metathesis)反应：

例如：

问题 6.7　写出下列反应的产物：

6.9　杂环化合物的合成

6.9.1 亲核和亲电反应成环合成杂环化合物

通过亲核和亲电反应成环形成杂环化合物的反应主要分两种类型：

(1)

Y　　Y　　Y　　Y

(2)

Y　　Y　　Y　　Y

第一种成环方法中，杂环化合物中的最长碳链通常是1,3-、1,4-、1,5-双官能化合物，另一原料是含N、O、S等的亲核试剂。成环时只需形成碳-杂原子键。第二种成环方法需要同时形成碳-杂原子键和碳碳键。

在杂环的合成中，形成碳碳键的方法常是碳亲核试剂(烯醇、烯醇负离子、烯胺等)对羰基碳的亲核加成或对饱和碳原子上卤素等易离去基团的亲核取代。形成碳杂原子键的反应一般是带未共用电子对的N、S、O等杂原子对羰基碳的亲核加成或对饱和碳原子上卤素等的亲核取代。例如：

碳杂原子键形成　　碳杂原子键形成

碳杂原子键形成　　碳碳键形成

碳碳键形成　　碳杂原子键形成

1. 单杂原子六元杂环化合物的合成

（1）第一种方法。1,5-二羰基化合物与含杂原子亲核试剂反应，然后脱水。例如：

$CH_3COCH_3 + HCHO + HNMe_2$ —Mannich反应→ $H_3C-CO-CH_2CH_2NMe_2$ —△→

$[H_3C-CO-CH=CH_2]$ + 2-(COOCH$_2$CH$_3$)环戊酮 —(1) NaOEt; (2) AcOH, △→ 1,5-二羰基化合物

—$H_2NOH \cdot HCl$, EtOH→ [N-OH 中间体] —$-H_2O$→ 产物 (80%)

$H_3C-CO-CH_3$ + COOEt–COOEt —EtONa→ EtOOC–CO–CH$_2$–CO–CH$_2$–CO–COOEt —HCl, H_2O (78%)→ HOOC–(4-吡喃酮)–COOH

1,5-二羰基化合物

—(四氢萘), Cu, $-CO_2$→ 4-吡喃酮 (86%)

（2）第二种成环法。1,3-二羰基化合物或 α,β-不饱和羰基化合物与 3-氨基烯酮、3-氨基丙烯酸酯、氰乙酰胺等反应成环。例如：

① 维生素 B_6 的合成：

OEt–CH$_2$–CO–CH$_2$–CO–CH$_3$ + H_2N–CO–CH$_2$–CN —EtOH, Py (81%)→ 4-(CH_2OEt)-3-CN-6-H_3C-2-吡啶酮 (N–H) —(1) $NaNO_2$, HCl; (2) PCl_3, $POCl_3$; (3) H_2, Pd/C, AcOH→

1, 3-二羰基化合物

维生素B_6

② 抗菌药托氟沙星(tolfloxacin)中间体的合成：

1,3-二羰基化合物(烯醇盐)

2. 双杂原子六元杂环化合物的合成

双杂原子六元杂环化合物中，两个杂原子可以分别在相邻、相间和相对的位置。例如，含两个氮原子的六元杂环分别是哒嗪、嘧啶和吡嗪。

哒嗪　　嘧啶　　吡嗪

哒嗪衍生物一般用1,4-二羰基化合物和肼或肼的衍生物为原料合成：

例如，治疗支气管哮喘药物盐酸氮䓬斯丁的合成：

1,4-二羰基化合物

嘧啶衍生物一般由1,3-二羰基化合物和氮亲核试剂如尿素、硫脲、胍、脒

及其衍生物反应合成。例如：

① 4,6-二氨基-2-甲基嘧啶的合成：

② 血管扩张药双嘧达莫（dipyridamole）的合成：

吡嗪衍生物一般通过 1,2-二羰基化合物和氮亲核试剂 1,2-二胺缩合合成。例如：

1,2-二羰基化合物　1,2-二氨基化合物

吡嗪环也常通过 α-氨基羰基化合物如 α-氨基酯等缩合合成。例如：

问题 6.8　写出下列反应的产物：

(1) $CH_3COCH_2COOC_2H_5$ + $NCCH_2CONH_2$ $\xrightarrow[CH_3COCH_3]{K_2CO_3}$

(2) 2,5-二甲氧基苯胺 + $CH_3COCH_2COCH_3$ $\xrightarrow{\triangle}$ $\xrightarrow[\triangle]{H_2SO_4}$

(3) 5,6-二氨基-3-甲基尿嘧啶 $\xrightarrow[\triangle]{HC(OEt)_3}$

(4) 马来酸酐 $\xrightarrow[(2)\ POCl_3]{(1)\ NH_2NH_2}$

(5) $CH_2[CH(OMe)_2]_2$ + $H_2NC(S)NH_2$ $\xrightarrow[EtOH]{HCl}$

3. 单杂原子五元杂环化合物的合成

（1）第一种方法：单杂原子五元杂环中的最长碳链为四个碳原子，因而常用1,4-二羰基化合物和含杂原子亲核试剂缩合成环：

$$CH_3COCH_2CH_2COCH_3 \xrightarrow[(90\%)]{NH_3} \text{2,5-二甲基吡咯}$$

$$EtOOCCH_2CH(CH_3)COOEt \xrightarrow[(60\%)]{P_4S_{10}} \text{3-甲基噻吩}$$

硫杂原子五元杂环也常通过1,2-二羰基化合物和硫代的二羰基化合物缩合得到。例如，导电高分子单体的合成：

$$EtOOCCOOEt + S(CH_2COOEt)_2 \xrightarrow[EtOH\ (86\%)]{EtONa} \text{3,4-二羟基噻吩-2,5-二甲酸二乙酯} \xrightarrow[NaOH\ (80\%)]{BrCH_2CH_2Br} \text{3,4-乙撑二氧噻吩-2,5-二甲酸二乙酯}$$

(1) NaOH,H_2O (2) Cu,△ (75%)

（2）第二种方法：单杂原子五元杂环衍生物常用 1,3-二羰基化合物和 α-卤代羰基化合物、α-氨基或 α-巯基羰基化合物同时形成碳碳键和碳杂原子键的方法合成：

NaOEt　KI　(90%)

1,3-二羰基化合物　α-卤代羰基化合物

Zn / AcOH (55 %)

1,3-二羰基化合物

由于吲哚环在药物和天然产物合成中的重要性，所以吲哚环的合成有许多方法，归纳起来是先形成碳氮键然后形成碳碳键环合或者先形成碳碳键然后再形成碳氮键环合。

例如，治疗偏头痛的药物阿莫曲坦（almotriptan）药物的合成：

LDA (52 %)

$Pd(OAc)_2$ PPh_3, Et_3N, DMF (60%)

反应过程中先形成 C—N 键，再通过 Heck 反应成环。

例如：

EtONa EtOH (76 %)　H_2 / Pt AcOH (65 %)

反应过程中先形成 C—C 键，再形成碳氮键环合。

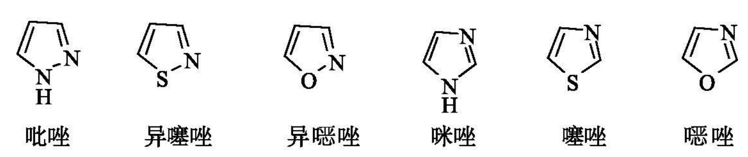
著名的 Fisher 吲哚合成法是用芳肼和羰基化合物作用生成腙，然后脱氨环化。反应式如下：

例如，治疗偏头痛的药物舒马曲坦(sumatriptan)药物的合成：

又例如：

4. 双杂原子五元杂环的合成

双杂原子五元杂环分 1,2-唑和 1,3-唑类化合物。1,2-唑杂环主要是吡唑、异噻唑和异噁唑。1,3-唑杂环主要包括咪唑、噻唑和噁唑等。



1）1,2-唑的合成

1,2-唑环的最长碳链为 3 个碳，因此用 1,3-二羰基化合物和肼、羟胺等亲核试剂反应可合成 1,2-唑衍生物。例如：

① 抗炎药西来曲葆（celebrex）的合成：

$COCH_3$　+　F_3C　OCH_2CH_3　$\xrightarrow[CH_3OH\ (94\%)]{NaOCH_3}$　H_3C　CF_3

$H_2N-SO_2-C_6H_4-NHNH_2$，EtOH (48%)　H_3C　CF_3　$H_2N-S(O_2)-$　N—N

② 抗菌药新诺明的合成：

COOH　$\xrightarrow{HONH_2 \cdot HCl}$　H_3C　COOH　N　O　$\xrightarrow[(3)\ NaOH,\ Br_2]{(1)\ SOCl_2\ (2)\ NH_3}$　H_3C　NH_2　N　O

$H_3COCHN-C_6H_4-SO_2Cl$　→　H_3C　NH—S(O₂)—　$NHCOCH_3$

2）1,3-唑环的合成

1,3-唑环中最长碳链为两个碳原子，因而合成 1,3-唑环的重要方法之一是 α-卤代羰基化合物和提供三原子体系的酰胺、脲、硫脲、脒和胍类化合物等缩合成环。反应通式如下：

R　O　X　R^1　+　H_2N　R^2　Y　→　R　N　R^1　Y　R^2

Y= O, S, NH

例 1　广谱抗菌头孢类药物中间体的合成：

H_3C　OEt　$\xrightarrow[(2)\ (CH_3)_2SO_4]{(1)\ NaNO_2,\ AcOH}$　H_3C　OEt　N　OCH_3　$\xrightarrow[NaHCO_3]{Br_2}$

α-卤代羰基化合物

例 2　血管紧张素受体拮抗剂氯沙坦钾(losartan potassium)中间体的合成：

$CH_3(CH_2)_3CN \xrightarrow[CH_3OH]{HCl} H_3CH_2CH_2CH_2C(=NH\cdot HCl)OCH_3 \xrightarrow[CH_3OH]{NH_3} H_3CH_2CH_2CH_2C(=NH\cdot HCl)NH_2$

$\xrightarrow[NH_3]{ClH_2COCH_2Cl}$ 2-丁基-4(5)-氯甲基咪唑

合成 1,3-唑环的另一个重要方法是用 1,2-二胺或 α-巯基乙胺、α-羟基乙胺等和羰基化合物缩合：

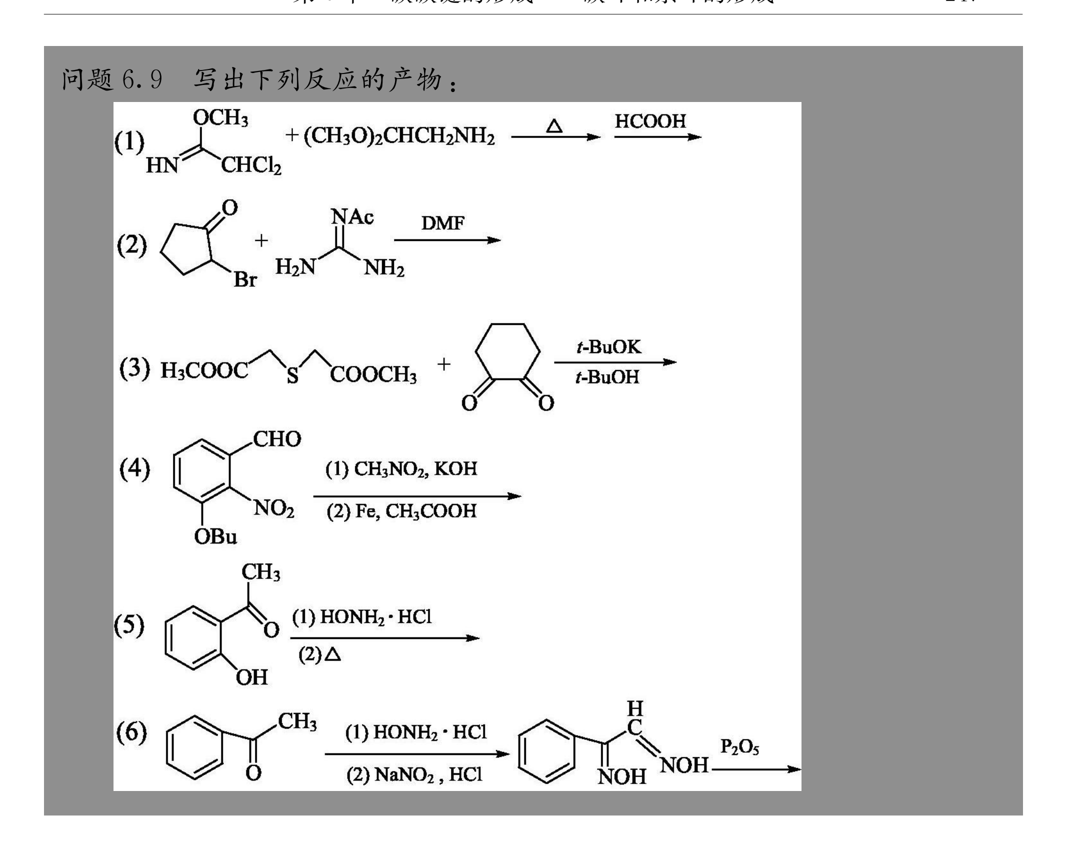
Y= OH, SH, NH_2　　　　Y = O, S, NH

例 3　腺苷三磷酸酶抑制剂埃索拉美唑(nexium)的合成：

(82 %)

NaOH / H_2O (70%)

m-CPBA, $CHCl_3$ (95%)



6.9.2　环加成反应合成杂环化合物

含杂原子 Diels-Alder 反应和 1,3-偶极环加成反应是合成杂环化合物的两种有价值的环化方法。

1. 杂 Diels-Alder 环加成反应

含杂原子的共轭双键和不饱和键的化合物可以作为二烯体和亲二烯体起 Diels-Alder 反应得到六元杂环化合物。常见的含杂原子的二烯体为 α,β-不饱和羰基化合物、α,β-不饱和亚硝基或硝基化合物、1,2-二羰基化合物、1-氮杂或 2-氮杂丁二烯、1,2-二氮杂或 1,3-二氮杂或 1,4-二氮杂丁二烯等，杂原子亲二烯体有羰基化合物、偶氮化合物、亚硝基化合物、腈、异腈等。例如：

(66%)

(68%)

(75%)

一些杂环化合物作为二烯体和亲二烯体起 Diels-Alder 反应后常失去 HCN、H_2O、N_2 等小分子生成新的杂环化合物。例如：

(55%)

(90%)

2. 1,3-偶极环加成反应

1,3-偶极环加成反应是由三个原子和四个电子组成的共轭体系，正电荷和负电荷可以看做是分布在 1-位和 3-位原子上。用 1,3-偶极分子代替 Diels-Alder 反应中的 4π 电子体系与亲二烯体起环加成反应，可以得到五元杂环化合物：

常用的 1,3-偶极化合物有重氮甲烷、叠氮化合物、氧化腈、腈叶立德、硝酮（nitrone）等。反应通式如下：

叠氮化合物　1,2,3-三唑啉

氧化腈　异噁唑啉

腈叶立德　吡咯啉

硝酮　异噁唑烷

例如：

(100%)

(75%)

硝酮易于起分子内环加成反应，同时硝酮原料易于制备，环加成产物中的 N—O 键易于还原断裂得到氨基和羟基的双官能团化合物，因此在有机合成中有

广泛的应用。例如：

一些杂环化合物的共振式具有 1,3-偶极结构，它们也可以起 1,3-偶极环加成反应。例如：

问题 6.10　写出下列反应的产物：

(1)

(2)

(3)

习　　题

一、写出下列反应产物：

(1) $CH_2N_2 + H_2C{=}CH{-}$(1,3-二氧戊环-2-基) $\longrightarrow$

(2) HO，H，OCH_3 $\xrightarrow{195\ ℃}$

(3) 环辛烯 $+ (CH_3)_2C{=}C{=}O \longrightarrow$

(4) 亚甲基环己烷$({=}CH_2)$ $+ CH_3CHClC(O){-}Cl \xrightarrow{Et_3N}$

(5) 马来酸酐 $+ H_3CC{\equiv}CCH_3 \xrightarrow[Ph_2CO]{h\nu}$

(6) OH，$C{=}CH_2$ H，$C{=}CH_2$ H $\xrightarrow{\Delta}$

(7) $OCH{=}CH_2$ $\xrightarrow[195\ ℃]{\Delta}$

(8) OH，CH_3，O，O $\xrightarrow[Zn/Cu]{CH_2I_2}$

(9) $(H_3C)_3C{-}$(环己基)${=}CH_2 + N_2CHCO_2C_2H_5 \xrightarrow{Cu(acac)_2}$

(10) TsO，H，OH，OH $\xrightarrow[THF]{NaH}$

(11) N(Boc), $COOCH_3$ —Grubbs-Ru→

(12) $COOCH_2CH_3$ —(1) K_2CO_3,EtOH; (2) HCl→

(13) TMS, H_3CO, OCH_3 —$SnCl_4$, CCl_4→

(14) + PPh_3Br —CH_3CN→ —LDA, HCHO→

(15) H_3CO, OTf, NO_2, OCH_3 —$H_2C{=}CH{-}COOCH_3$, $Pd(OAc)_2$,Ph_3P,Et_3N→ —$SnCl_2$,EtOH→

(16) H_3CO, OCH_3 + CH_3, O, O, CH_3 —HCl, CH_3COOH→

(17) $COOCH_3$, $COOCH_3$ + NH, H_2N, CH_3 —EtONa, EtOH→ —(1)$POCl_3$; (2)NH_3, △→

(18) OCH_3, CON, CH_3, Bu, NHCbz —(1) CH_3MgBr; (2) $H_3O^{\oplus}$→ —(1) CH_3COCH_2COOEt; (2) H_2,Pd/C,AcOH→

(19) O, O, S —(1) $TiCl_4$,Zn,THF; (2) MesCl,Py→ —*t*-BuOK, *t*-BuOH→

(20) O, O, OEt, O —(1) NH_2NH_2; (2) Me_2SO_4→

二、实现下列转变：

(1) CH_2CH_2OTs

(2) Ph_2CO → Ph, Ph, CN

(3) $H_5C_2O_2CCH_2CH_2CO_2C_2H_5$

(4) CO_2CH_3, CH_3

(5) + $H_2C{=}CHBr$ → OH, OH

(6) Ph, Ph, Ph, Ph → Ph, Ph, Ph, Ph, Ph, Ph, Ph, Ph

(7) Ph, CO_2CH_3

(8) CN, $COOCH_3$ + CH_3CH_2CHO → CN, H_3C, S, NH, NO_2

三、合成下列化合物：

（1）4-甲基吡咯-2-羧酸是蚂蚁的追踪信息素。试从 3-甲基环丁烯羧酸合成。

H_3C, COOH, N H

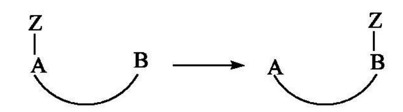
（2）从对氯苯磺酰胺和对甲基苯乙酮为起始原料合成消炎药西来曲葆（celebrex）。

（3）查阅文献合成抗菌药环丙沙星（ciprofloxasin）。

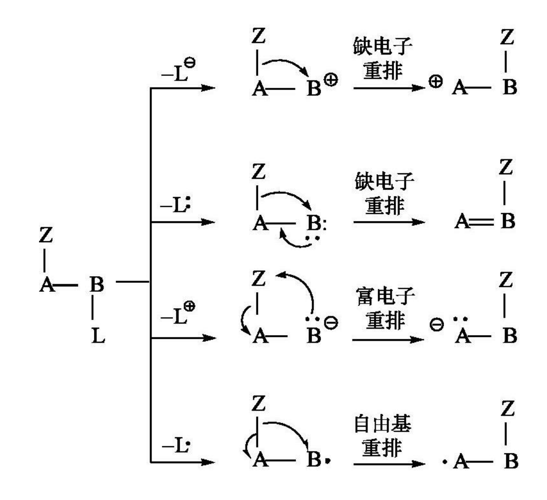
（4）查阅文献合成药物利培酮（risperidone）。

第7章　重排反应

多数有机反应是官能团转化或碳碳键形成与断裂的反应，这些反应的反应物分子的碳架保留在产物分子中，即碳架没有发生改变。但在一些有机反应中，烃基或别的基团从一个原子迁移到另一个原子上，使产物分子的碳架发生了改变，这样的反应叫做分子重排反应。下式表示分子重排反应，其中Z代表迁移基团或原子，A代表迁移起点原子，B代表迁移终点原子。A、B常是碳原子，有时也可以是N、O等原子。



根据起点原子和终点原子的相对位置可分为1,2-重排、1,3-重排等，但大多数重排反应属于1,2-重排。反应通式如下：



重排反应根据反应机理中迁移终点原子上的电子多少可分为缺电子重排(亲核重排)、富电子重排(亲电重排)和自由基重排。

重排反应一般分为三步：生成活性中间体(碳正离子、碳烯、氮烯、碳负离子、自由基等)，重排，生成消去和取代产物。

此外，协同反应中的σ键迁移反应也是常见的重排反应。

7.1　从碳原子到碳原子的亲核重排反应

7.1.1　Wagner-Meerwein 重排

β-碳原子上具有两个或三个烃基的伯醇和仲醇都能起 Wagner-Meerwein 重排反应，反应的推动力是生成更稳定的碳正离子。反应式如下：

$$(CH_3)_3C{-}CH_2OH \xrightarrow{H^{\oplus}} (CH_3)_3C{-}CH_2{-}\overset{\oplus}{O}H_2 \xrightarrow{-H_2O} (CH_3)_3C{-}\overset{\oplus}{C}H_2 \xrightarrow{1,2\text{-亲核重排}}$$

伯碳正离子

$$CH_3{-}\overset{\oplus}{C}(CH_3){-}CH_2CH_3 \xrightarrow{-H^{\oplus}} CH_3{-}C(CH_3){=}CHCH_3 \quad \text{（消去重排产物）}$$

$$CH_3{-}\overset{\oplus}{C}(CH_3){-}CH_2CH_3 \xrightarrow{+Cl^{\ominus}} CH_3{-}CCl(CH_3){-}CH_2CH_3 \quad \text{（取代重排产物）}$$

较稳定的叔碳正离子

烯烃、卤代烃等形成的伯或仲碳正离子也发生类似的重排反应：

$$(CH_3)_3C{-}CH{=}CH_2 \xrightarrow{H^{\oplus}} (CH_3)_3C{-}\overset{\oplus}{C}H{-}CH_3 \xrightarrow{1,2\text{-亲核重排}} (CH_3)_2\overset{\oplus}{C}{-}CH(CH_3){-}CH_3 \xrightarrow{-H^{\oplus}} (CH_3)_2C{=}C(CH_3)_2$$

仲碳正离子　　叔碳正离子

氯化莰 $\xrightarrow{-Cl^{\ominus}}$ $\xrightarrow{1,2\text{-亲核重排}}$ $\longrightarrow$ 莰烯

环氧化合物在开环时也常起 Wagner-Meerwein 重排反应。例如：

$\xrightarrow[H_2O,\ THF]{HClO_4}$

(39%)　　(17%)

重排产物　　消去产物

其他能生成碳正离子的反应也可能发生 Wagner-Meerwein 重排。例如，下面的 α,β-不饱和酮用三氟化硼处理时生成的碳正离子虽然为叔碳正离子，但仍重排为螺环碳正离子。由于迁移在甲基相反的一边进行，因而得到高度立体选择性产物：

利用 Wagner-Meerwein 重排反应常可得到环扩大或环缩小的产物：

$4\%H_2SO_4$ THF −15~25 ℃

由于迁移基团带一对电子向缺电子的相邻碳正离子迁移，因而迁移基团中心原子的电子越富裕，则迁移能力越大。迁移基团迁移能力的大小顺序大致如下：

$CH_3O-C_6H_4-$ > C_6H_5- > $Cl-C_6H_4-$ > R_3C- > R_2CH- > RCH_2- > CH_3- > $H-$

问题 7.1　写出下面重排反应的机理：

HBF_4

7.1.2 Demjanov 重排

Demjanov 重排反应的机理与 Wagner-Meerwein 重排极为相似。反应机理如下：

$$CH_3CH_2CH_2NH_2 \xrightarrow[HCl]{NaNO_2} CH_3CH_2CH_2N_2^{\oplus}\ Cl^{\ominus} \xrightarrow{-N_2} CH_3-CH_2-CH_2^{\oplus} \xrightarrow{1,2\text{-亲核重排}}$$

重氮化　　　　伯碳正离子

$$CH_3-\overset{\oplus}{C}H-CH_3 \begin{cases} \xrightarrow{H_2O} CH_3-CH(OH)-CH_3 \\ \xrightarrow{Cl^{\ominus}} CH_3-CH(Cl)-CH_3 \\ \xrightarrow{-H^{\oplus}} CH_3-CH=CH_2 \end{cases}$$

仲碳正离子

脂环族伯胺经 Demjanov 重排反应常得到环扩大或缩小产物。例如：

$$C_6H_{11}CH_2NH_2 \xrightarrow[HCl]{NaNO_2} C_6H_{11}CH_2-N_2^{\oplus}\ Cl^{\ominus} \xrightarrow{-N_2} C_6H_{11}CH_2^{\oplus} \xrightarrow{1,2\text{-亲核重排}}$$

$$\text{环庚基正离子} \begin{cases} \xrightarrow{H_2O} \text{环庚醇}\ (58\%) \\ \xrightarrow{-H^{\oplus}} \text{环庚烯}\ (21\%) \end{cases}$$

(环扩大的重排产物)

因此利用脂环族伯胺的 Demjanov 重排反应可以制备含三元环到八元环的脂环化合物。例如：

$$\xrightarrow[(2)\ H_2O]{(1)\ NaNO_2,\ HCl}\ (100\ \%)$$

(原料含 O 桥、OH 及 CH_2NH_2 基团；产物为含 O 桥的扩环酮)

7.1.3 频哪醇重排

邻二叔醇在酸性条件下易起频哪醇(pinacol)重排反应。其反应机理是其中一个羟基首先质子化，然后脱水生成碳正离子，继而通过过渡状态起 1,2-亲核重排，正电中心转移到氧原子上，最后失去质子生成醛酮。反应机理如下：

$$R-\underset{OH}{\overset{R}{C}}-\underset{OH}{\overset{R}{C}}-R \xrightarrow{H^{\oplus}} R-\underset{OH}{\overset{R}{C}}-\underset{\overset{\oplus}{OH_2}}{\overset{R}{C}}-R \xrightarrow{-H_2O} R-\underset{OH}{\overset{R}{C}}-\underset{R}{\overset{\oplus}{C}}-R \xrightarrow{1,2\text{-亲核重排}} \left[\text{过渡状态}\right]$$

过渡状态

$$\longrightarrow R-\underset{\oplus OH}{\overset{\|}{C}}-\underset{R}{\overset{R}{C}}-R \xrightarrow{-H^{\oplus}} R-\underset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{R}{\overset{R}{C}}-R$$

结构不对称的邻二叔醇在酸催化下起频哪醇重排，产物的结构主要取决于第一步中羟基质子化脱水后形成的碳正离子的稳定性，而与迁移基团的迁移能力大小无关。

$$C_6H_5-\underset{OH}{\overset{C_6H_5}{C}}-\underset{OH}{\overset{CH_3}{C}}-CH_3 \xrightarrow[(CH_3CO)_2O]{H_2SO_4} \begin{cases} C_6H_5-\underset{OH}{\overset{C_6H_5}{C}}-\underset{CH_3}{\overset{\oplus}{C}}-CH_3 \quad \mathbf{1} \\ C_6H_5-\underset{C_6H_5}{\overset{\oplus}{C}}-\underset{OH}{\overset{CH_3}{C}}-CH_3 \quad \mathbf{2}\ \text{较稳定} \xrightarrow[2)\ -H^{\oplus}]{1)\ 1,2\text{-亲核重排}} C_6H_5-\underset{C_6H_5}{\overset{CH_3}{C}}-\underset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \end{cases}$$

碳正离子 **2** 的中心碳原子和两个苯环共轭，其稳定性远大于 **1**，因而得到甲基迁移的重排产物。

结构对称的邻二叔醇，由于任何一个羟基质子化脱水都生成相同的碳正离子，因此重排产物的结构主要取决于第二步中迁移基团迁移能力的大小：

$$C_6H_5-\underset{OH}{\overset{CH_3}{C}}-\underset{OH}{\overset{CH_3}{C}}-C_6H_5 \xrightarrow{H^{\oplus}} C_6H_5-\underset{\underset{\oplus}{OH_2}}{\overset{CH_3}{C}}-\underset{OH}{\overset{CH_3}{C}}-C_6H_5 \xrightarrow{-H_2O} CH_3-\overset{\oplus}{C}-\underset{OH}{\overset{C_6H_5}{C}}-CH_3 \text{（}\overset{\oplus}{C}\text{ 上连 } C_6H_5\text{）}$$

$$\xrightarrow{1,2\text{-亲核重排}} CH_3-\underset{C_6H_5}{\overset{C_6H_5}{C}}-\underset{OH^{\oplus}}{\overset{\|}{C}}-CH_3 \xrightarrow{-H^{\oplus}} CH_3-\underset{C_6H_5}{\overset{C_6H_5}{C}}-\underset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_3$$

频哪醇重排和 Wagner-Meerwein 重排都是 1,2-亲核重排，因而迁移基团迁移能力的顺序相同。由于苯基的迁移能力大于甲基，因此主要得到苯基迁移的重排产物。

某些邻卤代醇、邻氨基醇和环氧化物也可以起类似的频哪醇重排反应。例如：

利用频哪醇重排反应可以制备一些用别的方法难以得到的含季碳原子的化合物。例如：

(44%)

利用频哪醇重排反应常得到环扩大或缩小产物。例如：

(40%)

(67%)

问题 7.2 写出下列重排反应的产物：

(1)

(2)

7.1.4　二芳羟乙酸重排

二苯基乙二酮在强碱作用下重排生成二苯基羟乙酸，根据产物结构这类重排叫做二芳羟乙酸重排反应。其反应机理是 $HO^{\ominus}$ 首先亲核进攻并加在反应物的一个羰基碳原子上，迫使连在该碳原子上的苯基带着一对电子迁移到另一个羰基碳原子上，同时使前一羰基转变成稳定的羧基负离子：

$$C_6H_5-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-C_6H_5 \xrightarrow{:OH^{\ominus}} C_6H_5-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-\overset{C_6H_5}{\underset{O^{\ominus}}{C}}-OH \xrightarrow{1,2\text{-亲核重排}} C_6H_5-\overset{C_6H_5}{\underset{^{\ominus}O}{C}}-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-OH \longrightarrow C_6H_5-\overset{C_6H_5}{\underset{OH}{C}}-\underset{\overset{\|}{O}}{C}-O^{\ominus}$$

重排一步是整个反应的速率决定步骤。苯基带着一对电子向羰基碳原子迁移的同时，羰基的 π 电子转移到氧原子上，因此二芳羟乙酸重排可以看做是 1,2-亲核重排反应。

脂肪族邻二酮也能发生类似于二芳羟乙酸重排的反应。例如：

$$HOOCH_2C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\underset{O}{\underset{\|}{C}}-CH_2COOH \xrightarrow[(2)H_3O^{\oplus}]{(1)\ KOH/H_2O,\triangle} HO-\overset{CH_2COOH}{\underset{CH_2COOH}{C}}-COOH$$

$$\xrightarrow[(2)\ H_3O^{\oplus}]{(1)\ OH^{\ominus}}$$

7.1.5　Wolff 重排

α-重氮甲基酮在加热、光照或银盐、铜盐等催化剂存在下，放出氮气生成 α-酮碳烯，然后重排成活泼的烯酮，这一反应称为 Wolff 重排。反应式如下：

$$\underset{\alpha\text{-重氮甲基酮}}{R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH{=}\overset{\oplus}{N}{=}\overset{\ominus}{N}} \xrightarrow{\triangle} \underset{\alpha\text{-酮碳烯}}{\underset{\underset{O}{\|}}{\overset{R}{C}}-\ddot{C}H} \xrightarrow{1,2\text{-亲核重排}} \underset{\text{烯酮}}{R-CH{=}C{=}O}$$

碳烯的碳原子是缺电子的六隅体，因此酮羰基碳原子上的烃基向相邻碳原子的迁移也是 1,2-亲核重排反应。

Wolff 重排生成的烯酮十分活泼，与水、醇或胺反应分别生成羧酸、酯或酰胺：

$$R-CH=C=O \begin{cases} \xrightarrow{H_2O} R-CH_2-COOH \\ \xrightarrow{R'OH} R-CH_2-COOR' \\ \xrightarrow{R'NH_2} R-CH_2-CONHR' \end{cases}$$

α-重氮甲基酮通常是由酰氯和重氮甲烷反应制得：

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH \xrightarrow{SOCl_2} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-Cl \xrightarrow[-HCl]{CH_2N_2} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CHN_2$$

利用 Wolff 重排反应可以从羧酸合成高一级的羧酸及其衍生物(Arndt-Eister 反应)。例如：

OH, O; (1) $(COCl)_2$ (2) CH_2N_2 → CHN_2, O; $h\nu$ → H, C=O; H_2O → COOH (79%)

α-重氮酮常由磺酰叠氮化合物(TsN_3、$F_3CSO_2N_3$ 等)和酮作用得到。α-重氮酮起 Wolff 重排反应可得到相同碳原子数的羧酸及衍生物。例如：

H_3C, H, O, H_3C, OH; (1) $NaOCH_3$ (2) TsN_3 (90%) → H_3C, H, O, N_2, H_3C, OH; $h\nu$, CH_3OH (86%) → H_3C, H, $COOCH_3$, H_3C, OH

1,1-二卤代烯在碱性条件下也通过碳烯中间体起重排反应。反应过程类似于 Wolff 重排。例如：

$Bu^{\ominus}$ $Li^{\oplus}$, Br, Br, Bu, Bu; BuLi → Li, Br, Bu, Bu; α-消去, −BrLi → Bu, Bu

$\xrightarrow{1,2\text{-亲核重排}}$ $Bu-C\equiv C-C\equiv C-C\equiv C-Bu$

7.1.6　双烯酮-苯酚重排

芳环在 Birch 还原中的碳负离子能作为亲核试剂与卤代烃等作用得到二取代双烯，然后将分子中的亚甲基氧化为双烯酮，后者在酸性条件下或光照时起双烯酮-苯酚(dienone-phenol)重排。如下式所示：

例如：

7.2　从碳原子到杂原子(N，O)的亲核重排

7.2.1　氮烯的重排

氮烯的重排反应包括酰胺($RCONH_2$)的 Hofmann 重排、异羟肟酸（RCON-HOH)的 Lossen 重排、酰基叠氮化合物($RCON_3$)的 Curtius 重排和 Schmidt 重排。它们的反应机理颇为相似，活性中间体都是酰基氮烯，酰基碳原子上的烃基带一对电子向相邻的缺电子的六隅体氮原子迁移生成异氰酸酯，后者水解得到比重排起始原料少一个碳原子的伯胺。反应通式如下：

例如：

Hofmann重排

Hofmann 重排的氧化剂也可以用四乙酸铅(LTA)或 PhIO、PhI(OCOR)$_2$等。例如：

LTA,BnOH (75%) Hofmann重排

(1)Ac_2O,Py (2)DBU,THF/H_2O Lossen重排

(1)NaN_3 (2)H_2SO_4　△ C_6H_6 Schmidt重排　H_2O

Curtius 重排中常用二芳氧基磷酰叠氮化物[$(PhO)_2P(O)N_3$，DPPA]为试剂。例如：

7.2.2 Beckmann 重排

酮肟在酸性催化剂(如 H_2SO_4、$POCl_3$、PCl_5、聚磷酸等)作用下重排生成酰胺的反应叫做 Beckmann 重排。反应通式如下：

Beckmann 重排也是通过缺电子的氮原子进行的。一般认为其反应机理为

在 Beckmann 重排反应中，迁移基团与羟基处于反式位置，因此酮肟的两种顺反异构体起 Beckmann 重排反应生成不同的产物。例如：

环酮肟起 Beckmann 重排生成内酰胺。例如：

7.2.3 Baeyer-Villiger 重排

酮与过氧酸[如过氧乙酸(CH_3CO_3H)、过氧苯甲酸($C_6H_5CO_3H$)等]作用，在羰基和与之相连的烃基之间插入一个氧原子转变成酯。反应式如下：

$$C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_5 \xrightarrow{C_6H_5CO_3H} C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-C_6H_5$$

Baeyer-Villiger 重排的反应机理如下：

$$\longrightarrow R-\underset{OH}{\overset{R}{C}}-O-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_5 \xrightarrow{1,2\text{-亲核重排}} R-\underset{\oplus OH}{\overset{\|}{C}}-O-R+\overset{\ominus}{O}-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_5$$

$$\longrightarrow R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-R+C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-H$$

首先过氧酸与酮羰基进行亲核加成，然后 O—O 键异裂，与此同时酮羰基上的一个烃基带着一对电子向电正性氧原子迁移。因此 Baeyer-Villiger 重排是迁移基团从碳原子向缺电子氧原子的 1,2-亲核重排。不对称酮起 Baeyer-Villiger 重排时，迁移基团的亲核性愈大，迁移的倾向性也愈大。烃基迁移的近似次序大致为

$$p\text{-}CH_3OPh— > Ph— > R_3C— > R_2CH— > RCH_2— > CH_3— > H—$$

例如（箭头表示氧原子的插入位置）：

$$CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C(CH_3)_3 \xrightarrow{CF_3CO_3H} CH_3-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-O-C(CH_3)_3$$

$$C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2CH_3 \xrightarrow{C_6H_5CO_3H} C_6H_5-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2CH_3$$

$$C_6H_5-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4NO_2\text{-}p \xrightarrow{CH_3CO_3H} C_6H_5-O-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-C_6H_4NO_2\text{-}p$$

TFA/H_2O_2 (80%)　TFA　HO　H　HO　H　COOH

芳醛也可以起类似于 Baeyer-Villiger 重排的反应。这一反应称为 Dakin 反应。例如：

H　O　H_3CO　Cl　OH　m-CPBA /CH_2Cl_2　H　O　O　H_3CO　Cl　OH　(1) NaOH /H_2O　(2) HCl　OH　H_3CO　Cl　OH

7.2.4　1,2-亲核重排的立体化学

1. 迁移基团的立体化学

在 1,2-亲核重排反应中，迁移基团以同一位相从迁移起点原子同面迁移到终点原子，因此迁移基团的手性碳原子构型保持不变：

例如：

$CH_3(H)(C_6H_5)C-C(CH_3)(OH)-CH_2NH_2 \xrightarrow{HNO_2} CH_3(H)(C_6H_5)C-CH_2-C(=O)-CH_3$　(94.5%光学纯度)　频哪醇重排

$CH_3(H)(C_6H_5)C-C(=O)-NH_2 \xrightarrow[NaOH]{Br_2} CH_3(H)(C_6H_5)C-NH_2$　(95.5%光学纯度)　Hofmann重排

$CH_3(H)(C_6H_5)C-C(=O)-CH_3 \xrightarrow{C_6H_5CO_3H} CH_3(H)(C_6H_5)C-O-C(=O)-CH_3$　(96.4%光学纯度)　Baeyer-Villiger重排

2. 迁移起点和迁移终点碳原子的立体化学

在 1,2-亲核重排反应中，如果亲核试剂对起点碳原子的背面进攻先于迁移基团的迁移，则起点碳原子的构型反转；如果迁移基团的迁移先于亲核试剂对起点碳原子的进攻，则常生成外消旋产物。

对于终点碳原子，如果迁移基团的迁移先于离去基团的完全离去，则迁移终点碳原子的构型反转；如果离去基团的离去先于迁移基团的迁移，则往往得到外消旋产物。反应式如下：

外消旋体

如果离去基团离开后，1,2-迁移的过渡状态(非经典碳正离子)有较大的稳定性，则迁移起点碳原子和终点碳原子都分别有构型保持和构型翻转的可能性。例如：

外消旋体

7.3　亲电重排反应

亲电重排在碱性条件下进行，大多数亲电重排为1,2-重排。

7.3.1　Favorskii 重排

α-卤(Cl或Br)代酮在强碱 NaOH、$NaOC_2H_5$ 或 $NaNH_2$ 的作用下起重排反应，分别得到羧酸、酯或酰胺。这一反应叫做 Favorskii 重排。反应式如下：

实验已证明 Favorskii 重排的反应机理是通过环丙酮中间体进行的：

首先强碱夺取羰基的 α-H 生成碳负离子，然后起分子内的 S_N2 反应生成环丙酮中间体，最后亲核试剂加到环丙酮羰基的碳原子上，同时开环得到重排产物。整个过程可以看做是与羰基和卤素相连的带部分正电荷的烃基向碳负离子迁移的 1,2-亲电重排。

如果生成不对称的环丙酮中间体，则可以在两种不同开环方向开环得到两种产物。哪一种是主要产物主要取决于开环后形成的碳负离子的稳定性。

环丙酮中间体开环后可能得到两种碳负离子，在碳负离子 **4** 中，由于共轭作用，负电荷可以分散到苯环上，因而比碳负离子 **3** 稳定得多。因此主要产物是苯丙酸乙酯。

Favorskii 重排可以用来合成环缩小产物。例如：

7.3.2　Stevens 重排

在强碱（如 NaOH，$NaNH_2$ 或 $NaOC_2H_5$ 等)作用下，季铵盐中烃基从氮原子上迁移到相邻的碳负离子上的反应叫做 Stevens 重排。反应通式如下：

$$RCH_2\overset{\oplus}{N}(R')(CH_3)_2\ X^{\ominus} \xrightarrow{C_2H_5ONa} R\overset{\ominus}{C}H\overset{\oplus}{N}(R')(CH_3)_2\ X^{\ominus} \xrightarrow{1,2\text{-亲电重排}} R-CH(R')-N(CH_3)-CH_3$$

R 为乙酰基、苯甲酰基、苯基等吸电子基，它和氮原子上的正电荷使亚甲基活化并提高形成的碳负离子的稳定性。迁移基团 R′常为烯丙基、苄基、取代苯甲基等。由于 Stevens 重排是迁移基向富电子碳原子迁移的 1,2-亲电重排，因而迁移基团上有吸电子基时使反应速率加快。例如：

$$C_6H_5COCH_2\overset{\oplus}{N}(CH_2C_6H_5)(CH_3)_2 \xrightarrow{NaOC_2H_5} C_6H_5CO\overset{\ominus}{C}H\overset{\oplus}{N}(CH_2C_6H_5)(CH_3)_2 \xrightarrow{1,2\text{-亲电重排}} (CH_3)_2N-CH(COC_6H_5)-CH_2C_6H_5$$

$$\text{9-H-芴-9-}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2CH_2C_6H_5 \xrightarrow{NaOCH_3} \text{芴-9-}\overset{\ominus}{C}\text{-}\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2CH_2C_6H_5 \xrightarrow{1,2\text{-亲电重排}} \text{9-}C_6H_5CH_2\text{-9-}N(CH_3)_2\text{-芴}$$

锍盐在强碱作用下也起 Stevens 重排反应。例如：

$$C_6H_5COCH_2\overset{\oplus}{S}(CH_2C_6H_5)CH_3 \xrightarrow{NaOC_2H_5} C_6H_5CO\overset{\ominus}{C}H\overset{\oplus}{S}(CH_2C_6H_5)CH_3 \xrightarrow{1,2\text{-亲电重排}} C_6H_5COCH(SCH_3)-CH_2C_6H_5$$

$$\text{Me}-\overset{\oplus}{S}\ \ \overset{\oplus}{S}-\text{Me (双吡啶环蕃双锍盐)} \xrightarrow[t\text{-BuOH, }25\ ℃]{t\text{-BuOK}} \text{MeS}\sim\ \ \sim\text{SMe} \xrightarrow[\text{Raney Ni}]{H_2} \text{(双吡啶环蕃)}$$

式中，〰SMe 表示不能确定 S 连接在哪一个碳原子上。

在 Stevens 重排反应中，迁移基团的构型保持不变。例如：

问题 7.3　写出下列重排反应的产物：

7.3.3　Wittig 重排

醚类化合物在强碱(如丁基锂或氨基钠)的作用下，在醚键的 α-位形成碳负离子，再经 1,2-重排形成更稳定的烷氧负离子，水解后生成醇的反应叫做Wittig重排。反应通式如下：

重排的基团可以是脂烃基、芳烃基或烯丙基。例如：

7.4　σ 键迁移重排反应

7.4.1　σ 键迁移重排

σ 键越过共轭双键体系迁移到分子内新的位置的反应叫做 σ 键迁移重排反

应。反应通式如下：

σ键迁移反应的系统命名法如下式所示：

方括号中的数字[i，j]表示迁移后σ键所联结的两个原子的位置，i、j 的编号分别从作用物中σ键所联结的两个原子开始。

σ键重排反应是协同反应，旧的σ键的破裂与新的σ键的形成和π键的移动是协同进行的。例如：

[1,7]迁移 △　(i=1, j=7)

[3,3]迁移 △　(i=3, j=3)

乙烯基环丙烷在高温时也可通过[1,3]-烷基σ键重排生成环戊烯衍生物，该反应称为乙烯基环丙烷重排(vinylcyclopropane rearrangement)。反应式如下：

> 500 ℃

例如，下面的化合物在高温起乙烯基环丙烷重排反应和逆 Deils-Alder 反应。

600℃　(97%)

重氮酮和共轭二烯作用生成乙烯基环丙烷衍生物，后者在高温起重排反应：

$Cu(acac)_2$ △　580 ℃ $PhCH_3$　(1)Pt/H_2 (2)$Ph_3P{=}CH_2$

问题 7.4　说明下列反应的转变过程：

(1) $Rh_2(OAc)_4$ △

(2) KH △

7.4.2　Cope 重排

双烯丙基衍生物加热起[3,3]σ 键迁移重排，得到新的双烯丙基衍生物，这一反应称为 Cope 重排反应。反应通式如下：

Cope 重排是可逆的，反应前的单、双键数目和反应后的单、双键数目是相同的，因而反应平衡由产物和反应物的相对稳定性控制。产物的稳定性越高，越有利于正向反应进行。常见的有以下几种。

（1）产物分子的烯键碳原子上烃基多于反应物分子，因而产物比反应物稳定。例如：

(95%)

（2）产物分子中烯键和苯环共轭，产物比反应物稳定。例如：

(97%)

（3）产物分子中烯键和酯基共轭，同时烯键上烃基数目多于反应物，产物比反应物稳定。例如：

（4）重排后解除小环张力，生成的产物稳定性高于反应物。例如：

(100%)

（5）oxy-Cope 重排：α-或 α′-位有羟基的二烯重排后生成的烯醇异构化为醛或酮，反应不可逆。例如：

(98%)

(85%)

（6）Anionic oxy-Cope 重排：强碱可提高 oxy-Cope 重排反应的速率。强碱将醇羟基转变为烃氧基负离子，起 oxy-Cope 重排反应后直接形成烯醇负离子，水解得到羰基化合物。例如：

(90%)

（7）重排后生成高度稳定的芳环衍生物，反应不可逆。例如：

(100%)

Cope 重排通过“类椅式”（chair-like）的环状过渡状态进行，σ 键的断裂和形成时两端的构型保持不变。例如，内消旋的 3,4-二甲基-1,5-己二烯起 Cope 热重排几乎全部生成(2Z,6E)-辛二烯：

(99.7%)

由于类椅式构象中的两个取代基都处于平伏键（ee 键）位置时的能量比处于直立键（aa 键或 ae 键）位置时低。因此外消旋的 3,4-二苯基-1,5-己二烯起 Cope 热重排生成 90% 的 1,6-二苯基-(1E,5E)-己二烯：

Ph　H　Ph　80℃　Ph　Ph　E　E　(90%)

Ph　H　H　Ph　80℃　Ph　Z　Z　Ph　(10%)

7.4.3　Claisen 重排

Claisen 重排也是[3,3]σ 键迁移热重排反应。按反应物结构可分为脂肪族 Claisen 重排和芳香族 Claisen 重排两类。

1. 脂肪族 Claisen 重排

1）烯丙基乙烯基醚 Claisen 重排

烯丙基乙烯基醚衍生物在加热时起 Claisen 重排反应生成含烯键的醛、酮、羧酸等。反应通式如下：

3　2　1　O　1　2　3　△　O

脂肪族烯丙基乙烯基醚常由乙烯式醚和烯丙醇在酸催化下形成，后者立即起 Claisen 重排反应生成不饱和羰基化合物。反应通式如下：

OR + R OH $\xrightarrow{H^{\oplus}}$ [R O] → R O H

例如：

HO OH　Me OMe $\xrightarrow{H^{\oplus}}$ [Me O O Me Me] → Me O Me O Me

Claisen 重排反应与 Cope 重排类似，也是经过椅式过渡状态进行同面迁移，因而产物的立体选择性很高。例如，(*E*,*E*)-丙烯基巴豆基醚经 Claisen 重排主要得到(2*R*,3*S*)-2,3-二甲基-4-戊烯醛。反应式如下：

Lewis 酸催化 Claisen 重排常可提高反应产率和立体选择性。例如：

2）Johnson-Claisen 重排

烯丙式醇和原酸酯作用后失去一分子乙醇生成的烯丙基烯醇酯醚，后者起 Claisen 重排(Johnson-Claisen 重排)得到不饱和酯。反应通式如下：

例如：

3）Eschenmoser-Claisen 重排

烯丙式醇和 *N*,*N*-二甲基乙酰胺的缩醛衍生物作用失去一分子醇生成烯丙基烯醇酰胺醚，后者起 Claisen 重排(Eschenmoser-Claisen 重排)得不饱和酰胺。反应式如下：

例如：

(93%)

4）Carroll-Claisen 重排

β-酮酸酯一般有较高的烯醇含量，其烯丙基醚发生重排(Carroll-Claisen 重排)时同时脱羧，使 β-酮酸酯转变为 γ-酮烯。反应式如下：

例如：

(90%)

5）Claisen-Ireland 重排

烯丙基酯在强碱作用下生成的烯醇硅醚也可发生 Claisen 重排(Claisen-Ireland 重排)，生成不饱和酸。反应式如下：

例如：

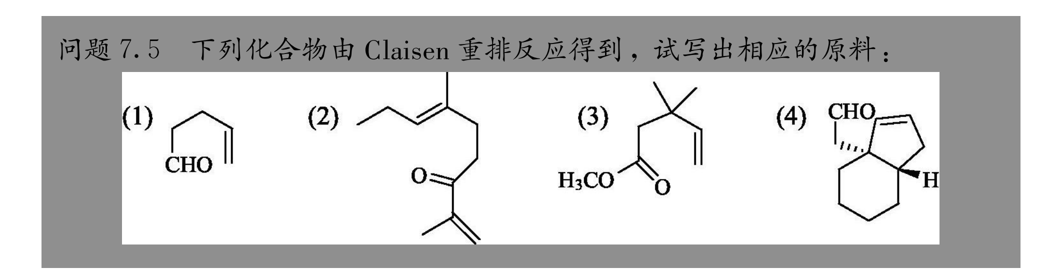
6）Thio-Claisen 和 Aza-Claisen 重排

烯丙基乙烯基醚的硫或氮的类似物也起 Claisen 重排（Thio-Claisen 和 Aza-Claisen 重排）反应。例如：

① Thio-Claisen 重排：

② Aza-Claisen 重排：

问题7.5　下列化合物由Claisen重排反应得到，试写出相应的原料：



2. 芳香族Claisen重排

烯丙基芳醚在加热时起Claisen重排，烯丙基迁移到邻位α-碳原子上：

两个邻位都被占据的烯丙基芳醚在加热时，烯丙基迁移到对位，并且烯丙基以碳原子与酚羟基的对位相连。经同位素标记法研究证明，此反应实际上经过两次重排，先发生Claisen重排，使烯丙基迁移到邻位，形成环状的双烯酮，再经Cope重排使烯丙基迁移到对位，烯醇化后生成对取代酚。反应式如下：

若对位有烯基取代基时，烯丙基可重排到侧链上。反应式如下：

芳香族硫醚也可以发生 Claisen 重排。反应式如下：

Claisen 重排也常和分子内 Diels-Alder 反应串联发生。例如：

(60%)

7.5　芳环上的重排反应

芳香族化合物的环上能发生多种重排反应，其通式可表示为

Y 常为氮原子，其次为氧原子。Z 为羟基、卤素、亚硝基、硝基、磺基、烃基等。

7.5.1　从氮原子到芳环的重排

1. *N*-取代苯胺的重排

N-硝基或亚硝基芳胺在酸性条件下加热，硝基或亚硝基迁移到邻对位。例如：

N-磺基芳胺在加热时，磺基重排到邻对位。邻对位产物异构体的比例取决于重排时的温度。例如：

N-羟基苯胺在酸性条件下重排为对氨基苯酚（称为 Bamberger 重排）。反应式如下：

N-卤代乙酰苯胺用卤化氢的乙酸溶液处理，卤素重排到邻、对位(称为 Orton 重排)。反应式如下：

N-取代二噻烷芳胺的重排可以合成一般难以制备的邻氨基苯甲醛。例如：

N-取代苄胺在强碱作用下也能发生重排生成邻取代苯衍生物（称为 Sommelet-Hauser 重排），反应机理类似于 Stevens 重排。例如：

1,1-二甲基-2-苯基六氢吡啶季铵盐重排生成扩环产物：

2. 联苯胺重排

氢化偶氮苯在强酸作用下重排成联苯胺。反应式如下：

将等摩尔的氢化偶氮苯和 2,2′-二甲基氢化偶氮苯的混合物在强酸存在下起联苯胺重排反应，产物中没有交叉的偶联产物。这说明重排是分子内反应。即 N—N 键完全破裂之前，两个芳环已开始联结。反应式如下：

联苯胺重排的机理可能是：氢化偶氮苯每个氮原子接受一个质子形成双正离子，由于两个相邻正电荷的互相排斥，使 N—N 键变弱变长，同时由于共轭效应，使一个苯环的对位呈正电性，而另一个苯环的对位呈负电性，静电吸引力使它们逐渐靠近并形成 C—C 键，与此同时，N—N 键完全破裂。反应式如下：

欧拉(Olah)在 1972 年用 $FSO_3H—SO_2$ 处理二苯肼，获得了稳定的 4,4′-偶联的双氮正离子，证实联苯胺重排是分子内反应。欧拉由于在碳正离子研究方面的重要贡献获得 1994 年诺贝尔化学奖。

反应中生成少量 2,4′-二氨基联苯，可能是按下式生成的：

联苯胺重排可用于对称性联苯衍生物的制备。

7.5.2　从氧原子到芳环的重排

酚类的酯在 Lewis 酸(如 $AlCl_3$、$ZnCl_2$、$FeCl_3$ 等)存在下重排生成酚酮，这一反应叫做 Fries 重排。其反应机理是与 Lewis 酸作用时产生的酰基正离子，在酚羟基的邻、对位起亲电取代反应。如下所示：

例如：

7.5.3　Smiles 重排

Smiles 重排的通式如下：

X 为 O、COO、S、SO、SO_2 等，Y 为 OH、SH、NH_2、NHR 等的共轭碱，Z 为吸电子基，在重排基团的邻位或对位。Smiles 重排是分子内的亲核取代反应。例如：

PhHN O; O S O NO$_2$ —NaOH, H_2O / 100 ℃→ $SO_2^{\ominus}$ O O_2N N Ph

当使用强碱如氢化钠、丁基锂等，芳环上即使没有吸电子基，有时也起 Smiles 重排反应。例如：

O NH_2 O Me O —NaH, NMP / 150℃ / (59%)→ OH O N H Me O

—HCl / EtOH→ H_2N Me O

习　　题

一、写出下列反应的产物：

(1) $(CH_2)_n$ C OH CH_2NH_2 —$NaNO_2$ / HCl→

(2) O O —NaOH , H_2O→

(3) $\overset{\oplus}{N}$ —PhLi→

(4) OH Cl CH_3 —(1) CrO_3 / (2) NaOH→

(5) $OSi(CH_3)_3$ —(1) △ / (2) $H^{\oplus}$, H_2O→

(6) [2-bromo-2-tert-butylcyclohexanone] $\xrightarrow[CH_3OH]{CH_3ONa}$

(7) $H_3CO-C_6H_4-C(OH)(Ph)-CH(NH_2)-Ph$ $\xrightarrow[HOAc]{NaNO_2}$

(8) [bicyclo[2.2.1]heptan-2-one] $\xrightarrow[CHCl_3]{CF_3CO_3H}$

(9) [cycloheptatriene bearing $-COOCH_3$ and $COOH$] $\xrightarrow{(1)\ SOCl_2,\ NaN_3;\ (2)\ \Delta;\ (3) CH_3OH}$

(10) $(C_6H_5)_2C(OH)-C\equiv CH$ $\xrightarrow[H_2O]{H_2SO_4}$

(11) [inden-2-yl$-C(=O)-Cl$] $\xrightarrow{(1)\ CH_2N_2;\ (2)\ 180\ ℃;\ (3)\ PhCH_2OH,\ Py}$

(12) [O_2N, OCH_3, OCH_3-substituted phenyl$-CH(CH_3)-CH(CH_3)-CO_2H$] $\xrightarrow{(1)\ (ClCO)_2;\ (2)\ CH_2N_2;\ (3)\ AgNO_3,\ H_2O}$

(13) $H_3C(CH_3CH_2)(Ph)C-CO_2H$ $\xrightarrow{(1)\ SOCl_2,\ Py;\ (2)\ NaN_3,\ (3)\ H_2O}$

(14) [3,5-$(C(CH_3)_3)_2C_6H_3-CO_2H$] $\xrightarrow[NaN_3]{H_2SO_4}$

(15) [decalin with angular $H_3C-C=NOH$ group and H] $\xrightarrow[Py]{TsCl}$

二、实现下列转变：

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

(6)

(7)

三、写出下列反应的机理：

(1) $\xrightarrow{BF_3}$

(2) $C_6H_5C(=O)—CH_2\overset{\oplus}{N}(CH_3)_3 \xrightarrow{OH^{\ominus}} C_6H_5C(=O)—CH(CH_3)N(CH_3)_2$

(3) $\xrightarrow[(2)\ H^{\oplus}]{(1)\ OH^{\ominus}}$

(4) $O{=}\text{C}_6\text{H}_4\text{R}_2$ (4,4-二R-环己二烯酮) $\xrightarrow{H^{\oplus}}$ HO—(3,4-二R-苯基)

(5) $(C_6H_5)_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}$—(1-萘基) $\xrightarrow{H^{\oplus}}$ $(C_6H_5)_2C$ 与 $-\overset{OH}{\overset{|}{C}}-C_6H_5$ 分别连接于萘环 1,8-位

第 8 章　官能团的保护和潜在官能团

在合成两个或多个官能团的有机化合物时，常需要分子内的某个官能团反应，而其他官能团保持不变。实现这种转变的首选方法是采用选择性反应条件和试剂。但是在复杂分子合成中往往难以找到这样的选择性条件和试剂。因而需要采用官能团保护的方法。官能团保护就是将不希望反应的官能团转变成随后反应中安定的衍生物。待希望反应实现后除去保护基(protecting group)恢复原来的官能团。例如，在合成二肽苯丙酰甘氨酸时，苯丙氨酸的氨基用叔丁氧羰基保护起来，将甘氨酸的羧基用叔丁基保护起来，用 *N*,*N*-二环己基碳酰二亚胺(DCC)为缩合剂使苯丙氨酸的羧基和甘氨酸的氨基反应形成肽链后，酸性水解除去保护基恢复被保护的官能团即得到苯丙酰甘氨酸。反应式如下：

$$(CH_3)_3C{-}O{-}\overset{\overset{O}{\|}}{C}{-}Cl + \overset{\oplus}{H_3N}{-}\underset{\underset{CH_2C_6H_5}{|}}{CH}{-}COO^{\ominus} \longrightarrow Boc{-}NH{-}\underset{\underset{CH_2C_6H_5}{|}}{CH}{-}COOH$$

$$\overset{\oplus}{H_3N}{-}H_2C{-}COO^{\ominus} + (CH_3)_2C{=}CH_2 \xrightarrow{H^{\oplus}} H_2N{-}H_2C{-}COOC(CH_3)_3$$

$$Boc{-}HN{-}\underset{\underset{CH_2C_6H_5}{|}}{CH}{-}COOH + H_2N{-}H_2C{-}COOC(CH_3)_3 \xrightarrow{DCC}$$

$$Boc{-}NH{-}\underset{\underset{CH_2C_6H_5}{|}}{CH}{-}CONHCH_2COOC(CH_3)_3 \xrightarrow{F_3CCOOH} \overset{\oplus}{H_3N}{-}\underset{\underset{CH_2C_6H_5}{|}}{CH}{-}CONHCH_2COO^{\ominus}$$

潜在官能团(latent functional group)不同于官能团保护的策略。潜在官能团是反应物分子本身包含的反应活性较低的基团。它在分子中其他官能团实现所希望的反应后转化为目标官能团(goal functional group)。潜在官能团转化为目标官能团的过程称为展示(exposition)。利用潜在官能团保护的策略有时可以避免保护基的使用，提高合成效率，并且利用潜在官能团常可以实现一般反应难以达到的目的。例如，在羰基的 α-位直接导入丙酮基是困难的，但应用末端烯烃作为羰基的潜在官能团便可顺利达到目的：

$$\xrightarrow[\text{(allyl-type bromide)}]{t\text{-BuOK}} \quad \xrightarrow[(2)\ NaIO_4]{(1)\ MCPBA} \quad \xrightarrow{OH^{\ominus}}$$

8.1　官能团的保护

用于官能团保护的基团称为保护基，理想的保护基必须满足三个基本条件：①导入时反应条件温和、选择性好、产率高；②导入后能承受其他官能团希望进行的反应；③除去保护基时反应条件温和、不发生重排和异构化等副反应。

8.1.1　羟基的保护

羟基的保护方法是将其转化为醚、硅醚、烷氧基烷基醚或酯等(表 8.1 至表 8.3)。

表 8.1　羟基的醚保护基

保护基	结构式	缩写	除去方法
苄基(benzyl)	$PhCH_2O$—	Bn	Pd/C，H_2；Na/NH_3；BF_3
对甲氧基苄基(*p*-methoxybenzyl)	*p*-$CH_3OC_6H_4CH_2O$—	PMB	Pd/C H_2；DDQ
三苯甲基(trityl)	Ph_3CO—	Tr	CH_3CO_2H；CF_3CO_2H；Na/NH_3
叔丁基(*t*-butyl)	$(CH_3)_3CO$—	*t*-Bu	HCl，HBr，CF_3CO_2H；$FeCl_3$；$TiCl_4$
甲氧基甲基(methoxymethyl)	CH_3OCH_2O—	MOM	HCl，CF_3CO_2H
甲硫基甲基(methylthiomethyl)	CH_3SCH_2O—	MTM	$HgCl_2$；$AgNO_3$
甲氧基乙氧基甲基(methoxyethoxymethyl)	$CH_3OCH_2CH_2O\ CH_2O$—	MEM	HBr；$TiCl_4$，$ZnCl_2$
四氢吡喃(tetrahydropyranyl)		THP	CH_3CO_2H

表 8.2　羟基的硅醚保护基

保护基	结构式	缩写	除去方法
三甲基硅醚(trimethylsilyl)	$(CH_3)_3SiO$—	TMS	CH_3CO_2H，K_2CO_3
叔丁基二甲基硅醚(*t*-butyldimethylsilyl)	$(CH_3)_3C\ (CH_3)_2SiO$—	TBS，TBDMS	CH_3CO_2H，CF_3CO_2H HF·Py，TBAF
叔丁基二苯基硅醚(*t*-butyldiphenylsilyl)	$(CH_3)_3CPh_2SiO$—	TBDPS	HCl，HF·Py，TBAF

表 8.3　羟基的酯保护基

保护基	结构式	缩写	除去方法
乙酰基（acetyl）	CH_3COO—	Ac	K_2CO_3，NH_3，Et_3N
三氟乙酰基（trifluoroacetyl）	F_3CCOO—		K_2CO_3，NH_3，Et_3N
三甲基乙酰基（trimethylacetyl，pivaloyl）	$(CH_3)_3CCOO$—	Piv	KOH，NaOH，$LiAlH_4$
苯甲酰基（benzoyl）	PhCOO—	Bz	NaOH，Et_3N
2,4,6-三甲基苯甲酰基（2,4,6-trimethylbenzoyl）	$(CH_3)_3C_6H_2COO$—	MesCO	$LiAlH_4$

1. 醚保护基

醚保护基主要有甲基醚(Me)、苄基醚(Bn)、对甲氧基苄基醚(PMB)、3,4-二甲氧基苄基醚(DMB 或 DMPB)、三苯甲基醚(Tr)、叔丁基醚和烯丙基醚等。

1）甲基醚

用碘甲烷、硫酸二甲酯或三氟甲磺酸甲酯($MeOT_f$)在碱性条件下和羟基反应即可引入甲基醚保护基。甲基醚保护基对酸、碱、氧化剂和还原剂都很稳定，但甲基醚的除去相当不容易，一般用氢卤酸回流才能除去甲基醚保护基。用碘化三甲基硅烷(TMSI)或 BBr_3 可以在温和条件下除去甲基醚保护基。

2）苄基醚

苄基醚保护基对碱、氧化剂（如 Jones 试剂、高碘酸钠等）、还原剂（如氢化锂铝等)都是稳定的。用苄氯或苄溴在碱性条件下和羟基反应即可引入苄基醚保护基。苄基保护基常用 10% Pd/C 氢解除去，氢解的氢源除了氢气外，也可以是环己烯、环己二烯或甲酸等。例如：

Lewis 酸(如 TMSI、BCl_3、$FeCl_3$ 等)和 Li(Na)/NH_3 也可以在温和条件下除去苄基保护基。

3）三苯基甲基醚

三苯基甲基醚常可保护伯羟基，一般用三苯基氯甲烷(TrCl)在吡啶(Py)催化下完成保护。稀乙酸在室温下即可除去保护基。例如：

4）叔丁基醚

叔丁基醚保护基一般用异丁烯在酸(如对甲苯磺酸)或三氟化硼催化下导入。叔丁基醚保护基在碱性条件下稳定。甲酸、三氟乙酸、氢溴酸/乙酸、三氯化铁、碘化三甲基硅烷等 Lewis 酸可以除去保护基。

2. 硅醚保护基

硅醚保护基主要有三甲基硅醚(TMS)、三乙基硅醚(TES)、叔丁基二甲基硅醚(TBDMS 或 TBS)、三异丙基硅醚(TIPS)、叔丁基二苯基硅醚(TBDPS)等。TBDPS 选择性保护伯和仲羟基。TIPS 选择性保护伯羟基。用相应的氯代硅烷在咪唑催化剂下室温时即可导入硅醚保护基。硅醚保护基对氧化剂、还原剂等稳定，但对酸和碱敏感，因此用酸或碱都可以除去保护基。由于 F—Si 的键能比 O—Si 大得多，因此硅醚保护基都可以用含氟试剂[如氟化四丁铵 (TBAF)、氟化氢吡啶盐(HF · Py) 等]除去。HF · Py 试剂可用于选择性除去伯羟基的硅醚保护基。例如：

CH_3COOH, H_2O (95%); HCl, H_2O (98%)

TBAF, THF (95%); HF · Py, THF (90%)

3. 烷氧基烷基醚

烷氧基烷基醚保护基主要包括甲氧基甲基醚(MOM)、甲氧基乙氧基甲基醚(MEM)、甲硫基甲基醚(MTM)、苄氧基甲基醚(BOM)和四氢吡喃醚(THP)等。四氢吡喃醚是醇羟基常用的保护方法之一，它由 2,3-二氢-4*H*-吡喃(DHP)与醇加成得到。反应式如下：

ROH + DHP $\xrightarrow{H^{\oplus}}$ THP-OR

常用的溶剂是氯仿、二噁烷、乙酸乙酯和 DMF 等。原料是液体的醇时，可以不用溶剂。常用的酸催化剂是对甲苯磺酸、樟脑磺酸(CSA)、三氯氧磷、三氟化硼/乙醚、氯化氢等。对甲苯磺酸吡啶盐(PPTS)的酸性比乙酸还弱，用于催化醇的四氢吡喃化可提高产率。例如：

DHP, PPTS; CH_2Cl_2, 室温 (100%)

四氢吡喃醚是混合缩醛，对强碱、烃基锂、格利雅试剂、氢化锂铝等是稳定的。四氢吡喃醚可以在温和酸性条件下水解除去。例如，HOAc-THF-H_2O (4∶2∶1) /45 ℃可以除去四氢吡喃保护基，但不能除去 MOM、MEM 和 MTM 醚保护基。

MOM、MEM 和 MTM 醚保护基一般用相应的氯化物或溴化物在碱性条件下导入。例如：

$$CH_3OCH_2CH_2OH \xrightarrow[25\ ℃(82\%)]{(HCHO)_n,\ HCl} CH_3OCH_2CH_2OCH_2Cl \xrightarrow[25\ ℃(80\%)]{ROH,\ Et_3N} \underset{(ROMEM)}{ROCH_2OCH_2CH_2OCH_3}$$

MOM 醚保护基也常用$(CH_3O)_2CH_2/P_2O_5$ 完成保护。例如：

$$\text{HOCH}_2\text{CH(NHTs)CH}_2\text{CONH}_2 \xrightarrow[\text{P}_2\text{O}_5,\ \text{CHCl}_3,\ 25\ ℃]{(\text{CH}_3\text{O})_2\text{CH}_2} \text{MOMOCH}_2\text{CH(NHTs)CH}_2\text{CONH}_2 \quad (90\%)$$

MOM 醚保护基可以在酸性条件如 HCl-THF-H_2O 或 Lewis 酸（如 $BF_3 \cdot OEt_2$、Me_3SiBr 等）存在下除去。MEM 醚保护基的除去条件要强烈一些，一般要在 $ZnBr_2$、氢溴酸等存在下除去。MTM 醚保护基一般在重金属盐存在下除去。例如：

$$\text{MTMO–CH}_2\text{–CH(CH}_3\text{)–CH(OTBS)–CH}_2\text{–(1,3-dioxan-2-yl)} \xrightarrow[\text{CH}_3\text{CN, H}_2\text{O}]{\text{HgCl}_2} \text{HO–CH}_2\text{–CH(CH}_3\text{)–CH(OTBS)–CH}_2\text{–(1,3-dioxan-2-yl)} \quad (93\%)$$

4. 酯保护基

羟基可以转变为酯衍生物进行保护，常用的酯保护基为乙酸酯和苯甲酸酯，由伯、仲醇在吡啶或三乙胺等存在下分别与乙酐和苯甲酰氯反应得到。叔醇的酰化较难进行，但与乙烯酮反应可得到乙酸酯。酯不易被氧化，对催化氢化等反应较安定。酯保护基一般在碱性条件下除去。例如：

$$p\text{-HOC}_6\text{H}_4\text{COCH}_3 \xrightarrow[\text{HCl(g)}]{\text{HCHO}} \text{2-HO-3-(CH}_2\text{Cl)C}_6\text{H}_3\text{-5-COCH}_3 \xrightarrow{(\text{CH}_3\text{CO})_2\text{O}} \text{2-(CH}_3\text{COO)-3-(CH}_2\text{OCOCH}_3\text{)C}_6\text{H}_3\text{-5-COCH}_3 \xrightarrow[\text{CHCl}_3,\ 0\ ℃]{\text{Br}_2}$$

$$\text{2-(CH}_3\text{COO)-3-(CH}_2\text{OCOCH}_3\text{)C}_6\text{H}_3\text{-5-COCH}_2\text{Br} \xrightarrow{\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{NHC(CH}_3)_3} \text{2-(CH}_3\text{COO)-3-(CH}_2\text{OCOCH}_3\text{)C}_6\text{H}_3\text{-5-COCH}_2\text{N(CH}_2\text{C}_6\text{H}_5\text{)C(CH}_3)_3 \xrightarrow[(2)\ \text{H}_2,\ \text{Pd/C}]{(1)\ \text{OH}^{\ominus},\ \text{H}_2\text{O}} \text{2-HO-3-(CH}_2\text{OH)C}_6\text{H}_3\text{-5-CH(OH)CH}_2\text{NHC(CH}_3)_3$$

三甲基乙酸酯（Piv）可以选择性地保护伯羟基。例如：

$$\text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH(OH)CH(OH)CH}_2\text{OH} \xrightarrow[25\ ℃]{^t\text{BuCOCl, Py}} \text{CH}_3(\text{CH}_2)_5\text{CH(OH)CH(OH)CH}_2\text{OCOC(CH}_3)_3 \quad (90\%)$$

三甲基乙酸酯保护基有较大的位阻，因而要在较强的碱性条件（如 KOH/MeOH）下才能除去，或者使用金属氢化物［如氢化锂铝、二异丁基铝氢化物（DIBALH）］将其除去。例如：

DIBALH

CH_2Cl_2, −78 ℃

TBDMSO　OTBDMS　OH　(95%)

2,4,6-三甲基苯甲酸酯也选择性保护伯羟基。强碱如氢氧化钾不能将其除去，只有金属氢化物氢化锂铝才能将其除去。

问题 8.1　说明下列转化过程中醇羟基的保护基和保护的意义：

OH　$(CH_3CO)_2O$　OAc　(1) O_3　(2) Zn,CH_3CO_2H　CHO　OAc　$(C_2H_5O)_2P(O)CH(CH_3)CO_2C_2H_5$　NaH，THF

OAc　$CO_2C_2H_5$　K_2CO_3　C_2H_5OH　OH　DHP　TsOH　OTHP　$CO_2C_2H_5$　$LiAlH_4$　THF　OTHP　OH

MesCOCl　Py，$CHCl_3$　OTHP　OCOMes　CH_3COOH　CH_3OH　H_2O　OH　OCOMes　PBr_3　$(C_2H_5)_2O$　Br　OCOMes

$LiAlH_4$　THF　Br　OH

8.1.2　1,2-和 1,3-二醇羟基的保护

1. 环状缩醛和缩酮保护基

1,2-和 1,3-二醇与醛或酮在无水氯化氢、对甲苯磺酸或 Lewis 酸催化下形成环状缩醛或缩酮。醛与 1,3-二醇易形成六元环的 1,3-二噁烷（dioxane），酮与 1,

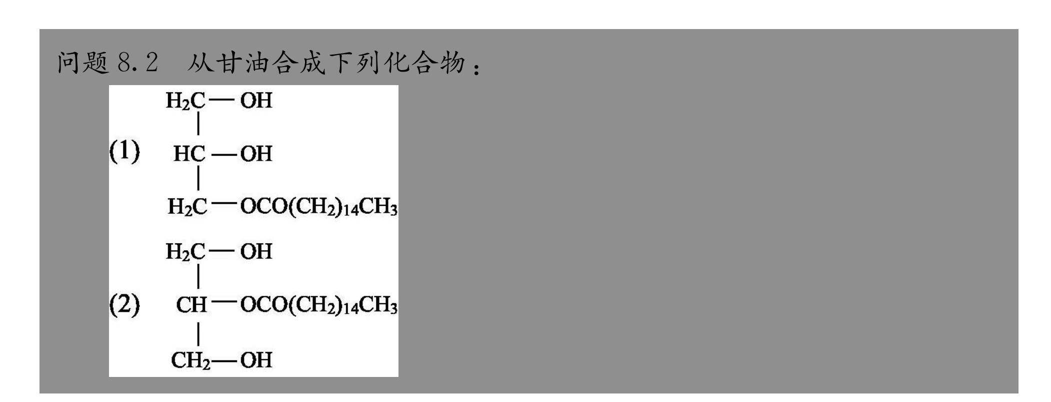
2-二醇易形成五元环的 1,3-二氧戊环(dioxolane)。因此，1,2-和 1,3-二醇共存时环状缩醛和缩酮分别保护 1,2-醇和 1,3-醇的羟基：

在保护 1,2-和 1,3-二醇时，酮常用丙酮和环己酮，醛常用苯甲醛。共沸除去水有利于环状缩醛和缩酮的形成。运用与简单的缩醛或缩酮的交换反应可以方便地形成环状的缩醛和缩酮，常用的简单缩醛为 $PhCH(OCH_3)_2$，常用的简单缩酮为 $(CH_3)_2C(OCH_3)_2$。例如：

2-甲氧基丙烯和邻二醇在酸催化下也形成环状缩酮，也是保护邻二醇羟基的常用方法。例如：

α-羟基羧酸也能用类似的方法同时保护醇羟基和羧酸的羟基。例如：

环状缩醛和缩酮在碱性条件下稳定，稀酸可使其水解恢复原来的 1,2-和 1,3-二醇的羟基。苯亚甲基保护基也可以用氢解的方法除去。



2. 碳酸环酯保护基

碳酸环酯保护基与环状缩醛和缩酮相反，在酸性条件下稳定，用碱性试剂处理时恢复二醇的羟基。例如：

$$\text{(HOH}_2\text{C, B 碳酸环酯)} \xrightarrow[H_2O]{LiOH} \text{(HOH}_2\text{C, B, HO, OH)}$$

碳酸环酯由 1,2-二醇在碱(如吡啶)存在下与光气作用或与羰基二咪唑 (carbonyldiimidazole)反应形成。反应式如下：

$$\text{(PhH}_2\text{COH}_2\text{C, B, HO, OH)} \xrightarrow[Py]{Cl-C(=O)-Cl} \text{(PhH}_2\text{COH}_2\text{C, B 碳酸环酯)}$$

噁唑啉(oxazoline)环可以用来保护 1,2-氨基醇。例如：

$$CH_3C\equiv N \xrightarrow[C_2H_5OH]{HCl} H_3C-C(OC_2H_5)=NH_2^{\oplus}\,Cl^{\ominus}$$

$$\text{HOH}_2\text{C-CH(NH}_2\text{)-CH(OH)Ph} \xrightarrow[(72\%)]{H_3C-C(OC_2H_5)=\overset{\oplus}{N}H_2\,Cl^{\ominus}} \text{噁唑啉 (HOH}_2\text{C, H, Ph, CH}_3\text{)} \xrightarrow[(2)\ CH_3I\ (89\%)]{(1)\ NaOH}$$

$$\text{噁唑啉 (H}_3\text{COH}_2\text{C, H, Ph, CH}_3\text{)} \xrightarrow[H^{\oplus}\ (85\%)]{H_2O} \text{H}_3\text{COH}_2\text{C-CH(NH}_2\text{)-CH(OH)Ph}$$

3. 硅烯衍生物保护基

二氯二特丁基硅烷和二醇作用形成硅烯保护基。例如：

$$\xrightarrow[\text{Py, DMF}]{(t\text{-Bu})_2\text{SiCl}_2} \quad (90\%)$$

硅烯保护基可以用 HF-Py 在室温下除去。

8.1.3 醛酮羰基的保护

醛酮羰基保护的目的是阻止其烯醇盐的形成和亲核试剂对羰基碳的进攻。缩醛、缩酮和硫代缩醛、硫代缩酮常用于醛酮的保护。环状缩醛、缩酮比一般的缩醛、缩酮容易生成。反应在无水的条件下进行，共沸除水可提高产率。对于一些对水敏感的反应可以用 1,2-二醇和 1,3-二醇的硅醚代替乙二醇和 1,3-丙二醇，在三氟甲磺酸三甲硅酯（triflate）催化下可获得高产率的缩醛和缩酮。此时反应的副产物不是水而是三甲基硅醚[$(TMS)_2O$]。缩醛和缩酮在稀酸溶液中水解恢复羰基。反应式如下：

$$R^1COR^2 \xrightarrow[\text{TsOH, }-H_2O]{HOCH_2CH_2OH} \text{1,3-二氧戊环} \xrightarrow[H_2O]{H^\oplus} R^1COR^2$$

$$R^1COR^2 \xrightarrow[\text{TsOH, }-H_2O]{HO(CH_2)_3OH} \text{1,3-二氧六环} \xrightarrow[H_2O]{H^\oplus} R^1COR^2$$

$$R^1COR^2 \xrightarrow[\text{TfOMe}]{\text{TMSOCH}_2\text{CH}_2\text{OSMT}} \text{1,3-二氧戊环} \xrightarrow[H_2O]{H^\oplus} R^1COR^2$$

例如：

$$\xrightarrow[\text{TsOH, }-H_2O\ (86\%)]{HOCH_2CH_2OH} \quad \xrightarrow[(67\%)]{LiAlH_4}$$

$$\xrightarrow[H_2O\ (95\%)]{H^\oplus}$$

对甲苯磺酸吡啶盐(PPTS)有较弱的酸性，可以在温和的条件下除去缩醛、缩酮的保护基。例如：

硫代缩醛、硫代缩酮在对甲苯磺酸或 Lewis 酸(如三氟化硼、氯化锌等)催化剂存在下生成：

对于水敏感的反应物，也可以用 $TMSSCH_2CH_2SSMT$ 代替：

相对于 O,O-缩醛、缩酮，硫代缩醛、硫代缩酮对酸稳定得多，因而硫代缩醛、硫代缩酮保护基难以用酸解的方法除去。硫代缩醛、硫代缩酮保护基的除去有三种方法：①由于重金属离子与硫的强亲和力而形成稳定的配位，因而使用重金属盐(如汞盐或银盐)可以除去硫代保护基。②使用活泼的硫烷基化试剂［如碘甲烷、三氟甲磺酸甲酯($MeOSO_2CF_3$)等］对硫烷基化生成三烃基锍盐后加热除去。③氧化去保护。首先将硫原子氧化为亚砜，然后热解除去保护基。常用的氧化剂包括 NBS、氯胺 T、MCPBA 和高碘酸等。例如：

用硫代缩醛和硫代缩酮作保护有三个缺点：一是有难闻的气味；二是除去保护基常使用对环境有害的重金属盐；三是含硫化合物对钯和铂催化剂有毒化作用，不宜用氢解的方法除去保护基，因此应用上受到限制。但是硫代缩醛缩酮比相应的缩醛缩酮稳定，且具有高度专一性，因而在复杂分子合成中有一定的应用价值。

8.1.4　羧基的保护

保护羧基的方法是将其转变为酯，常用的是甲酯、乙酯、苄酯、叔丁酯以及2,2,2-三氯乙酯。不同的酯保护基用不同的方法除去。甲酯和乙酯常用酸或碱水解法。苄酯用催化氢解的方法。叔丁酯常用热解法或用三氟乙酸(TFA)或对甲苯磺酸(TsOH)将其除去。例如：

$$\text{5-}H_3CO\text{-2-}CH_3\text{-indol-3-yl-}CH_2COOH \xrightarrow[\text{DCC, }ZnCl_2]{(CH_3)_3COH} \text{5-}H_3CO\text{-2-}CH_3\text{-indol-3-yl-}CH_2COOC(CH_3)_3 \xrightarrow[\text{NaH}]{Cl\text{-}C_6H_4\text{-}COCl}$$

$$\text{1-}(Cl\text{-}C_6H_4\text{-}C{=}O)\text{-5-}H_3CO\text{-2-}CH_3\text{-indol-3-yl-}CH_2COOC(CH_3)_3 \xrightarrow{200\ ℃} \text{1-}(Cl\text{-}C_6H_4\text{-}C{=}O)\text{-5-}H_3CO\text{-2-}CH_3\text{-indol-3-yl-}CH_2COOH + (CH_3)_2C{=}CH_2$$

2,2,2-三氯乙醇在对甲苯磺酸存在下与羧酸酯化，生成2,2,2-三氯乙醇酯(TCE)。TCE保护基的除去采用化学还原法，如用锌/乙酸溶液处理即可使羧基再生。反应式如下：

$$RCOOCH_2CCl_3 \xrightarrow[CH_3COOH]{Zn} RCOOH + CH_2{=}CCl_2$$

例如：

$$HOOC{-}CH(OH){-}CH(OH){-}COOH \xrightarrow[TsOH]{Cl_3CCH_2OH} Cl_3CH_2CO_2C{-}CH(OH){-}CH(OH){-}CO_2CH_2CCl_3$$

$$\xrightarrow[H_2O]{NaIO_4} 2\ Cl_3CCH_2OOCCHO \xrightarrow[NaOH,\ \Delta]{CH_2(CHO)_2} Cl_3CCH_2OOCCH{=}C(CHO)_2$$

$$\xrightarrow[CH_3COOH]{Zn} HO_2CHC{=}C(CHO)_2$$

MOM、MEM、MTM也可以作为羧基的保护基，它们的导入和除去与羟基保护基类似。

在羧基的保护中，有时不仅要避免羧基质子与碱性试剂作用，而且要保护羧

基的羰基不受亲核试剂进攻。这时一般用原酸酯(orthoester)保护基保护羧基。最常用的原酸酯保护基具有 4-甲基-2,6,7-三氧杂双环[2.2.2]辛烷结构。这类双环的原酸酯由三种方法得到：醇和其他的原酸酯交换；醇和亚氨基醚反应；3-甲基-3-羟甲基环丁醚的酯在路易酸催化下的重排。反应式如下：

$RC(OCH_3)_3$ —$(HOCH_2)_3CCH_3$→ OBO酯

R—C(=NH)OR' —$(HOCH_2)_3CCH_3$→ OBO酯

R—C(=O)OCH₂-(3-甲基氧杂环丁基) —BF_3→ OBO酯

第三种方法是首先将羧酸转变成酰氯，然后与 3-甲基-3-羟甲基氧杂环丁烷反应生成酯，后者在三氟化硼催化下重排生成双环原酸酯(OBO 酯)。OBO 酯保护基既保护了羧基的羟基，也保护了羰基。OBO 酯对强亲核试剂(如格利雅试剂、有机锂试剂)都是稳定的。OBO 酯保护基可用稀酸和稀碱两步水解方便地除去。反应式如下：

RCOOH —$SOCl_2$→ R—C(=O)—Cl → R—C(=O)—O-CH₂(氧杂环丁基) —$BF_3 \cdot Et_2O$→ OBO酯 —$H^{\oplus}$, H_2O→ R—C(=O)—O-CH₂C(CH₃)(CH₂OH)₂ —$OH^{\ominus}$, H_2O→ RCOOH + HOCH₂C(CH₃)(CH₂OH)₂

例如：

HC≡C(CH₂)₃COCl + 3-甲基-3-羟甲基氧杂环丁烷 —(1) Py; (2) $BF_3 \cdot Et_2O$→ HC≡C(CH₂)₃-OBO —C_2H_5MgBr, CuCl, 碘代烯炔→ 烯炔二炔-OBO —(1) OsO_4; (2) H_2, $Pd/CaCO_3$→ HOCH₂CH(OH)-二烯-OBO —(1) H_2SO_4, CH_3OH; (2) K_2CO_3, CH_3OH→ HOCH₂CH(OH)-二烯-$COOCH_3$

将羧酸转变成噁唑烷衍生物也可以同时保护羧酸的羰基和羟基，格利雅试剂、金属氢化物等试剂等都不受影响。噁唑烷衍生物水解可以恢复羧基。一般保护羧基的噁唑烷衍生物由羧酸和 α-氨基醇或氮丙啶作用得到。反应式如下：

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH + HOCH_2C(CH_3)_2(NH_2) \longrightarrow$$ 2-R-4,4-二甲基-2-噁唑啉

$$R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH + 2,2\text{-二甲基氮丙啶} \xrightarrow{H^{\oplus}}$$ 2-R-5,5-二甲基-2-噁唑啉

羧酸的羰基保护和去保护一般没有醇羟基和醛酮羰基那样方便容易。因此在设计合成路线时，常常把伯醇或醛作为羧酸的前官能团。在合成的最后阶段，除去醇或醛的保护基，用合适的方法氧化为羧酸。

8.1.5 氨基的保护

氨基的保护基主要有 *N*-烷基型、*N*-酰基型、氨基甲酸酯和 *N*-磺酰基型等四类，如表 8.4 所示。

表 8.4 氨基的保护基

保护基	结构式	缩写	除去方法
苄基(benzyl)	$PhCH_2N$—	Bn	Pd/C，H_2；Na/NH_3
三苯甲基(trityl)	Ph_3CN—	Tr	HCl；Na/NH_3
叔丁氧羰基(*t*-butoxycarbonyl)	$(CH_3)_3COCON$—	Boc	HCl；CF_3CO_2H
苄氧羰基(benzyloxycarbonyl)	$PhCH_2OCON$—	Cbz，Z	Pd/C，H_2；Na/NH_3
9-芴甲氧基羰基(9-fluorenylmethoxycarbonyl)		Fmoc	Na_2CO_3，NH_3，Et_2N
对甲苯磺酰基(4-methylbenzenesulfonyl)	*p*-$CH_3C_6H_5SO_2$—	Ts—	H_2SO_4，HBr，Al/Hg
邻硝基苯磺酰基(2-nitrobenzenesulfonyl)	*o*-$NO_2C_6H_5SO_2$—	Ns—	PhSH，RSH / NEt_3

1. *N*-烷基型保护基

N-苄基和 *N*-三苯甲基是常用的氨基保护基。它们由伯胺和苄卤或三苯甲基卤在碳酸钠存在下反应得到。有时也可以用还原氨化的方法得到：

$$\text{2-氨基噻唑-4-基}-C(=N-OCH_3)-COOC_2H_5 \xrightarrow[Na_2CO_3]{Ph_3C-Cl} \text{2-(}Ph_3C\text{NH)噻唑-4-基}-C(=N-OCH_3)-COOC_2H_5 \quad (95\%)$$

$$\text{PhCH(NH}_2\text{)CH}_2\text{COOCH}_3 \xrightarrow[\text{(2) NaBH}_4]{\text{(1) H}_3\text{CO-C}_6\text{H}_4\text{-CHO}} \text{PhCH(NHCH}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{OCH}_3\text{)CH}_2\text{COOCH}_3 \quad (93\%)$$

苄基保护基可用催化氢解的方法除去。

2. *N*-酰基型保护基

伯胺和仲胺容易与酰氯或酸酐反应生成酰胺。乙酰基和苯甲酰基可用来保护氨基。酰基保护基可以用酸或碱水解的方法除去。例如：

$$\xrightarrow[\text{(2) (CH}_3\text{)}_2\text{SO}_4\text{,OH}^{\ominus}]{\text{(1) (CH}_3\text{CO)}_2\text{O}} \quad \xrightarrow[\text{(2) (C}_2\text{H}_5\text{)}_2\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{NH}_2]{\text{(1) Br}_2\text{, CH}_3\text{COOH}} \quad \xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{Na}_2\text{CO}_3}$$

COOCH$_3$, OH, NH$_2$ → COOCH$_3$, OCH$_3$, NHCOCH$_3$ → CONHCH$_2$CH$_2$N(C$_2$H$_5$)$_2$, OCH$_3$, Br, NHCOCH$_3$ → CONHCH$_2$CH$_2$N(C$_2$H$_5$)$_2$, OCH$_3$, Br, NH$_2$

3. 氨基甲酸酯型保护基

氨基甲酸酯（R′OCONHR）型保护基常用的有叔丁氧羰基（Boc）、苄氧羰基（Cbz 或 Z）和 9-芴甲氧基羰基（Fmoc），它们是使用频率很高的保护基。这些保护基可在碱性条件下使氨基和相应的氯甲酸酯反应导入。例如：

$$\xrightarrow[\text{Et}_3\text{N}]{\text{(CH}_3\text{)}_3\text{COCOCl}} \text{N-Boc, COOH} \quad (75\%)$$

$$\text{Pro-COOH} \xrightarrow[\text{NaOH}]{\text{PhCH}_2\text{OCOCl}} \text{N-Cbz-Pro-COOH} \quad (92\%)$$

$$\text{Trp (COOH, NH}_2\text{)} + \text{9-fluorenyl-CH}_2\text{OCOCl} \xrightarrow{\text{Na}_2\text{CO}_3} \text{Trp (COOH, NHFmoc)} \quad (91\%)$$

叔丁氧羰基保护的氨基化合物在催化氢化等还原反应时稳定。三氟乙酸在室

温下即可除去叔丁氧羰基保护基。例如：

苄氧羰基保护基常用催化氢解的方法除去。9-芴甲氧基羰基保护基在二乙胺、六氢吡啶等弱碱条件下通过 β-消去除去。反应式如下：

例如：

4. *N*-苯磺酰基保护基

伯胺和仲胺也可以用对甲苯磺酰基保护。对甲苯磺酰氯(TsCl)与伯胺或仲胺在氢氧化钠存在条件下可以方便地导入对甲苯磺酰基。反应式如下：

$$RNH_2 \xrightarrow[NaOH]{TsCl} R-\overset{\ominus}{N}(Na^{\oplus})-Ts \xrightarrow{H^{\oplus}} RNHTs$$

$$R_2NH \xrightarrow[NaOH]{TsCl} R_2NTs$$

对甲苯磺酰基氨基保护基是很稳定的保护形式，一般有良好的结晶。但对甲苯磺酰基很难除去，常用浓 H_2SO_4、氢溴酸或 Al/Hg 还原才能除去，因而限制了它的应用。例如：

邻硝基苯磺酰氯(NsCl)与伯胺或仲胺在碱性条件下也形成良好结晶的磺酰胺，同时氨基也被致活，可与卤代烃等起亲核取代反应，并且邻硝基苯磺酰基在室温用硫醇或硫酚即可除去磺酰保护基。例如：

问题 8.3　写出下列反应的产物：

8.1.6 活泼碳氢键和碳碳双键的保护

末端炔烃中的炔氢较活泼，常用三甲硅基(TMS)保护。将末端炔烃格利雅试剂或锂试剂与三甲基氯硅烷作用，即可导入三甲硅基保护基，用四丁基氟化铵或硝酸银处理可除去三甲硅基保护基。例如，一端由三甲硅基保护的 3-己烯-1，5-二炔在氯化亚铜存在下偶联后用硝酸银处理除去保护基得 3,9-十二碳烯-1,5,7,11-四炔。反应式如下：

(1) EtMgBr, THF, r t; (2) TMSCl → CuCl, O_2, CH_3COCH_3, r t (70%) → $AgNO_3$, H_2O / EtOH, r t (90%)

如要在酮羰基的叔 α-碳上烃化，则需要保护羰基另一侧的亚甲基。常用保护方法是和甲酸酯缩合后再与丁硫醇作用形成烯醇硫醚。碱性条件（如用氢氧化钾）即可除去保护基。例如：

(1) $HCOOCH_3$, NaOMe; (2) BuSH, TsOH (85%) → CH_3I, $KOBu^t$ (89%) → KOH, △, $HOCH_2CH_2OH$ (88%) → + BuOK + HCOOK

碳碳双键有时也需要保护。常用的保护方法是通过与溴加成生成二溴化物，用锌粉处理使碳碳双键恢复。例如：

H_3CCOO … Br_2 → … F_2 / TFA, $PhNO_2$, r t → … Zn/AcOH → (60%)

8.2　潜在官能团

在有机合成中，官能团保护是一种迂回的策略，因而应尽可能减少保护基的使用。潜在官能团策略的运用常可避免保护基的使用。潜在官能团应具备下列条件：①原料容易得到；②反应活性较低，对尽可能多的试剂稳定；③能用选择性或专一性反应展示出来且反应条件温和；④可展示成两种或两种以上的目标官能团。

8.2.1　烯烃作为潜在官能团

碳碳双键对亲核试剂等一些试剂不敏感，含有烯键的反应物分子常可以发生多步反应而不受影响，同时烯键可以展示成多种目标官能团，例如，通过臭氧化和还原水解转化为羰基，过氧酸环氧化后水解为邻二醇，强氧化剂氧化转化为羧酸。

环状烯烃的双键被氧化后生成的两个羰基在同一分子内，并能进一步发生各种反应，因而环烯烃是很有价值的潜在官能团。有机合成中运用较多的环己烯衍生物可由 Diels-Alder 反应立体专一性地制备得到，它在氧化开环后得到的 1,6-二羰基化合物可以通过醇醛缩合、Claisen 缩合等反应得到环戊烯衍生物。反应式如下：

开链烯烃氧化得到两个分离的羰基化合物，它们的碳原子数相差较大时才易于分离，尤其是末端烯烃，氧化产物之一是甲醛（较强的氧化剂时氧化成二氧化碳），因此末端烯烃是常用的潜在官能团。例如：

$$CH_3COCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[(2)\ BrCH_2CH{=}CH_2]{(1)\ EtONa} CH_3COCHCOOC_2H_5(CH_2CH{=}CH_2) \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},\ \Delta;\ (3)\ KMnO_4]{(1)\ 5\%NaOH} CH_3COCH_2CH_2COOH$$

8.2.2　苯酚醚作为潜在官能团

苯酚醚和芳胺经 Birch 还原可以得到非共轭的环己二烯衍生物，后者可以转化为许多有用的脂环族化合物和开链的双官能化合物，因而相当于芳香族和脂肪族两类化合物之间的桥梁。反应式如下：

OR　Li / NH_3(l)　OR　O　O　OH

OR　O　O　OR

例如：

OCH_3　CH_3　Na / NH_3(l)　OCH_3　CH_3　O_3 优先进攻电子云密度高的烯键　OCH_3　O　CHO　CH_3　$NaBH_4$　OCH_3　O　CH_2OH　CH_3

$H^{\oplus}$　H_2O

H_3C—　=O

NH_2　CH_3　Li/NH_3(l) / EtOH　NH_2　CH_3　$H_3O^{\oplus}$　O　CH_3　(50%)

问题 8.4　写出下列反应中 **A**、**B**、**C**、**D** 的结构式：

(1) $THPOCH_2C{\equiv}CH$ + Br　NaH → **A** $\xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},\ H_2O]{(1)\ LAH}$ **B** $\xrightarrow{\text{Sharpless AE反应}}$

HO　O　$\xrightarrow[(2)\ O_3]{(1)\ Ac_2O}$ **C**

(2) $\xrightarrow{h\nu}$ A $\xrightarrow[\text{TsOH}]{\text{HO}\quad\text{OH}}$ B $\xrightarrow[\text{NaIO}_4]{\text{OsO}_4}$ C $+CH_2{=}C{=}CH_2$

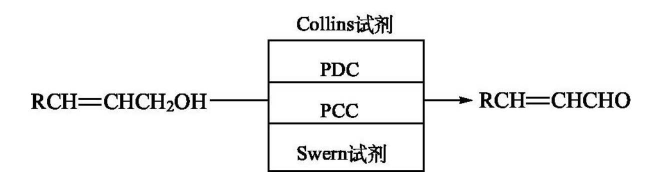
$\xrightarrow{\text{NaBH}_4}$ D $\xrightarrow{\text{H}^{\oplus},\text{H}_2\text{O}}$

(3) H_3CO $\xrightarrow[\text{NH}_3(\text{l})]{\text{Li}}$ A $\xrightarrow[\text{H}_2\text{O}]{\text{H}^{\oplus}}$ B

8.2.3　醇羟基为潜在官能团

醇羟基可以通过许多化学反应转化为各种不同的官能团，因此醇羟基是重要的潜在官能团。烯丙式醇可以作为不饱和羰基化合物和羟甲基环氧化合物的潜在官能团，在有机合成中有重要的价值。

烯丙式醇可以被温和的氧化剂［如活性二氧化锰、Collins 试剂(吡啶三氧化铬复合物)、PDC(重铬酸吡啶盐)、PCC(氯铬酸吡啶盐，三氧化铬吡啶盐酸盐)和 Swern 试剂（二甲亚砜加草酰氯)］氧化为 α,β-不饱和醛酮。反应式如下：



烯丙式醇可以起高度立体选择性的 Sharpless 环氧化反应(见第 9 章)，生成的环氧化物与仲胺、硫醇、卤素等亲核试剂作用开环可以转变成各种多官能团化合物。反应式如下：

$\xrightarrow[\text{Ti(OPr}^i)_4]{\text{Nu}}$

$Nu = R_2N$、RO、RS、N_3、Br、I等

烯丙式醇转化成烯丙式醚后经 Claisen 重排可以得到各种 γ，δ-不饱和羰基化合物。反应式如下：

上式中，R 为 H、烃基、OEt、NR_2 时，产物分别为醛、酮、羧酸酯和酰胺。

烯丙式醇还可以作为仿生环化的潜在官能团。例如，在黄体酮的合成中，环戊烯醇在用三氟乙酸处理时，先形成烯丙基碳正离子，然后通过阶梯式 π 电子离域过程，一步形成四环甾体碳架，最后形成的乙烯基碳正离子由环状的原碳酸酯捕获，用碳酸钾处理形成羰基，再经臭氧化，分子内醇醛缩合得到黄酮体。反应机理示意如下：

黄体酮

8.2.4　杂环作为潜在官能团

杂环化合物尤其是呋喃环作为潜在官能团在有机合成中有重要的作用。呋喃衍生物在不同的条件下开环可得到 1,4-二酮、反式烯二酮和羧酸等化合物：

例如：

呋喃环是 1,4-二羰基化合物的重要来源，常用于复杂分子的合成中。例如：

茉莉花的成分茉莉酮[(*Z*)- jasmone]是优雅的香料，可以由甲基呋喃衍生物开环经醇醛缩合合成。反应式如下：

问题 8.5　写出下列反应的产物

(1) TsOH, $HOCH_2CH_2OH$

(2) [reaction scheme: BzO-protected sugar bearing furyl and OCH_3 groups; reagents: (1) $RuO_2/NaIO_4$ (2) CH_2N_2]

(3) [reaction scheme: 2-methylallyl alcohol (OH) + ethyl vinyl ether derivative → allyl vinyl ether; reagents: (1) △ (2) $NaBH_4$]

习　　题

一、写出下列合成中的中间产物：

[reaction scheme: quinoline triol (CH_3, OH, OH, OH, OH) —PhCOPh / HCl→ A —TBDMSCl / 咪唑→ B —(1) $[(CH_3)_2CH]_3SiC\equiv CMgBr$ (2) allyl chloroformate (3) HCl→ compound (SPIT, CH_3, Alloc, N, Ph, Ph, OH, OTBDMS) —$(CH_3)_2SO$ / $(COCl)_2$→ C —Ph_3P, CBr_4 / C_6H_5Li→ D —(1) TBAF (2) HCl→ product (H, CH_3, Alloc, N, OH, OH, OH, H)]

二、茉莉香料茉莉酮(*Z*)-jasmone 的另一条合成路线可由四氢呋喃衍生物出发。写出中间产物 **A**、**B** 和 **C** 的结构式：

H_3CO–(四氢呋喃)–OCH_3 $\xrightarrow{HSCH_2CH_2CH_2SH}$ A $\xrightarrow[(2)\ CH_3I \quad (3)\ Z\text{-}H_3CH_2CHC{=}CHCH_2CH_2Br]{(1)\ n\text{-}C_4H_9Li}$ B $\xrightarrow[KI]{HgCl_2}$ C $\xrightarrow[C_2H_5OH]{NaOH,\ H_2O}$ (产物)

三、写出下列各步反应的反应试剂和反应名称：

OCH_3 → OCH_3 → O, H → OH, H → O, H → H, CHO → H, COOH → H, COOH, COOH, COOH → H, COOH, O, O, O → O, H, COOH, COOH → O, H, COOH

四、写出下列转变中导入和除去保护基的条件：

(1) CH_3, CH_3, OH, $CH(CH_3)_2$ → CH_3, CH_3, $OCH_2OCH_2CH_2OCH_3$, $CH(CH_3)_2$

(2) O, CH_3, CH_2CH_2OH, H_3CO, O, OH, H_3C, OH → O, CH_3, $CH_2CH_2OTBDMS$, H_3CO, O, OH, H_3C, OH

(3)

TBDMSO　CH_2OCH_2Ph → HO　CH_2OCH_2Ph

(4)

H_3C　$CH_2CH{=}O$ → H_3C　CH_2—CH_2

(5)

H_3C CH_3　H_3C　H_3COCOH_2C　CH_2CH_3　H_3C → H_3C CH_3　HOH_2C　CH_2CH_3

(6)

H_3C CH_3　H_3C　$CH_2CH_2CH_2$ → CH_3　CH_2CH_3

五、查阅文献提出阿斯巴甜(S,S-aspartame)的三条合成路线。

O　H_2N　H　H　O　HO　N　OCH_3　O　H　CH_2　C_6H_5

第 9 章　不对称合成

9.1　不对称合成的基本概念

9.1.1　手性的意义

手性优择(chirality preference)是自然界的本质属性之一，尤其是作为生物体的大分子不仅都是手性的，而且都以单一的对映体存在，例如，构成蛋白质的氨基酸都是 L-氨基酸，而组成多糖和核酸的单糖都是 D-单糖。由于生命体系的手性环境，手性化合物的一对对映体或非对映体常表现出不同的生理和药理作用。例如，治疗帕金森氏综合征的药物 L-多巴(L-dopa)在体内可以被脱羧酶催化脱羧，产生活性药物多巴胺(dopamine)，而 D-多巴不能被催化脱羧。如服用外消旋的多巴，D-多巴则会在体内积累，对健康造成危害。青霉胺(penicillamine)的 D-对映体适用治疗 Wilkinson 症和胆管硬化症，也可以用做汞、铅等重金属中毒的解毒剂，但其 L-异构体却会导致视力衰退，且有致癌的潜在危险。沙利度胺(thalidomide)又称为反应停，其 R-异构体有止吐和镇静作用，而 S-异构体则有强烈的致畸作用。20 世纪 60 年代，在欧洲，孕妇服用了外消旋的沙利度胺，造成了畸形婴儿的悲剧。由于立体异构体的生理活性差异和潜在的危害，许多国家在 20 世纪 90 年代颁布了手性药物管理条例，单一立体异构体是手性药物的基本要求。这些条例客观上推动了不对称合成的基本研究。

L-多巴　　D-青霉胺

(*R*)-沙利度胺　　(*S*)-沙利度胺

此外，手性农药、香料、食品添加剂等同样也需求单一异构体。例如，甜味剂阿斯巴甜(aspartame)，其(*S*,*S*)-异构体的甜度是蔗糖的 200 倍，而其他异构体却呈苦味。因此近十几年来手性化合物的合成技术——不对称合成蓬勃发展，已成为有机合成最重要的前沿研

(*S*, *S*)- aspartame

究领域。美国的 William S Knowles、日本的 Ryoji Noyori 和美国的 K Barry Sharpless 三位化学家在不对称合成方面做出了卓越贡献，他们获得 2001 年诺贝尔化学奖。

9.1.2　手性的基本术语

手性中心、手性轴、手性面、D/L、*R*/*S*、(+)、(−)、(±)、对映体、非对映体、内消旋体(*meso*-)、外消旋体(±)等基本概念和符号在基础有机化学中都已阐述过，因而在此不再赘述。下面仅介绍大家不够熟悉的一些基本术语。

(1) *syn*/*anti*(同侧/异侧)：*syn*/*anti* 是用来描述两个取代基对于环上某个平面的相对构型的前缀。*syn* 指同侧，而 *anti* 指异侧。在直链化合物中也常用 *syn*/*anti* 表示相邻碳原子上的相关取代基在同侧或异侧。例如：

A/B：*syn*，B/C：*anti*　　*syn*　　*anti*

(2) *Re* 面/*Si* 面：*Re*/*Si* 是关于面选择性的立体化学描述。a、b、c 分别代表与 sp^2 杂化碳原子相连的三个原子或基团，按次序规则，若 a 优先于 b，b 优先于 c，则向着观察者的以顺时针取向的面称为 *Re* 面，以逆时针取向的面称为 *Si* 面。例如，对带羰基的 sp^2 杂化碳组成的平面：

Re-　　*Si*-

9.1.3　对映选择性和非对映选择性

优先生成一个(或多个)构型异构体(configurational isomer)的反应叫做立体选择性反应(stereoselective reaction)。

立体选择性反应分为对映选择性(enantioselective reaction)和非对映选择性反应(diastereoselective reaction)。

反应生成的两种立体异构产物为对映异构体，且其中一种对映体的量多于另一种，则这种反应叫做对映选择性反应。例如：

$$PhCOCH_3 \xrightarrow{(-)\text{-}IPC_2BCl} \text{(ee 98\%)}$$

$(-)\text{-}IPC_2BCl =$

对映选择性的效率用对映过量百分率(enantiomeric excess，*ee*)来表示。即反应中生成的一种对映体多于另一种对映体的百分率。*ee* 值计算方法如下：

$$ee=\frac{[S]-[R]}{[S]+[R]}\times 100\%$$

生成的产物仅一种对映体，则 *ee* 值为 100%。生成的产物为外消旋混合物(racemic mixture)，则 *ee* 值为零。若生成的两种对映体的比为 3∶1(75%∶25%)，则 *ee* 值为 50%。

当生成的立体异构产物为非对映异构体且其中一种非对映体的量多于其他非对映体，则这种反应是非对映选择性反应。例如：

(1) Bu^tMgBr；(2) $H_2O, H^{\oplus}$　(*de* 96%)

非对映选择性的效率用非对映过量百分率(diastereomeric excess，*de*)表示。计算方法如下：

$$de=\frac{[S^*S]-[S^*R]}{[S^*S]+[S^*R]}\times 100\%$$

对反应底物的结构来说，对映选择性和非对映选择性的区别可进一步说明如下。

如果反应物分子中两个相同基团 X 之间有对称面或对称中心，则它们是对映基团(enantiotopic group)。如果反应物分子中含有 sp^2 杂化碳双键(C═C 和 C═O)，同时分子的对称面(双键和 A、B 所在的平面)内没有对称轴，则垂直平分该对称面的平面为对映面。对映基团的转换反应或对映面上的加成反应，一般生成对映异构体：

对映基团　→(Y)　对映体

对映面　→(HZ)　对映体

例如：

EtCOOH(1mol), $H^{\oplus}$

$PhCO_3H$

如果反应中选择性地进攻某一个对映基团或对映面，则是对映选择性反应。例如：

(*ee* 40 %)

PSL=假单胞菌脂肪酶　　(*ee* 95%)

如果分子中两个相同基团 X 不能通过任何对称操作互换，则它们是非对映基团。如果分子中双键所在的平面既不是对称面，也不存在对称轴，则该平面是非对映面。非对映基团的转换或非对映面上的加成反应生成非对映异构体：

非对映基团　　非对映体

非对映面　　非对映体

例如：

如果反应中选择性地进攻某一个非对映基团或非对映面，则是非对映选择性反应。例如：

主要立体异构体产物

有些反应既有对映选择性也有非对映选择性。例如：

Bu^tOOH, $Ti(OPr^i)_4$, (+)-DIPT

主要立体异构体产物

问题 9.1　指明下列反应涉及哪一种立体选择性：

(1) Ar–CH=N–Bu^t + HO_3C…HO_3C ⟶ (ee 60%)

(2) PhCHO + OLi / Et ⟶ Ph…OH, O, Et + Ph…OH, O, Et

*syn*式，外消旋

(3) Ph–CH(CH_3)–CHO ⟶ (1) EtMgBr (2) $H^{\oplus}$,H_2O ⟶ Ph, CH_3, H, Et, OH

主要非对映体产物

9.1.4　对映异构体组成的分析测定

(1)测定比旋光度。

$$光学纯度(OP)=\frac{[\alpha]_{观察}}{[\alpha]_{纯对映体}}\times 100\%$$

光学纯度 OP 值即是反应产物的对映过量百分率 *ee* 值。这种方法需要被测对映体的 [α] 值，因而有相当大的局限性。

(2)手性色谱法(GC 或 HPLC)。测定对映体组成的最有效的方法是手性色谱法。它的基础是手性固定柱(手性柱)的手性物质对对映体的快速和可逆的非对映性的相互作用，由于对对映体的作用能力的差异而导致对映体在色谱体系中分离，因而对映体各自以不同的速率被洗脱。目前多种类型的气相色谱和高效液相色谱手性柱已商业化。

(3)核磁共振法。运用核磁共振法测定对映体的组成必须使用手性位移试剂或手性衍生化试剂。基本原理是被测定的手性化合物和手性位移试剂的非对映性相互作用，使被测对映体化合物像非对映体一样在谱图上表现出来。运用手性衍生化试剂的方法是将对映体转化为相应的非对映体衍生物，然后用核磁共

振仪测定。

(4) X 射线衍射法。测定单晶的绝对构型。

9.2 不对称合成的基本方法

9.2.1 以手性天然产物为原料合成手性化合物

自然界形成的天然产物许多是对映纯的化合物，例如，α-氨基酸是 L-型的，碳水化合物是 D-型的。除了氨基酸和碳水化合物外，天然的萜类化合物、甾族化合物及天然羟基酸(如酒石酸、乳酸、苹果酸等)都可以用做合成手性化合物的起始原料。在反应中只要不影响手性中心的构型，即可转变成带手性的合成元——手性元(chiron)，继而合成新的手性化合物。因此利用天然产物的“手性元”合成是不对称合成的重要方法。

例 1 用 L-苏氨酸可以制备手性元 α,β-环氧丁酸，它用于抗菌药物的合成中。反应式如下：

L-(−)-苏氨酸 —($NaNO_2$, HBr)→ [构型保持] —(NaOH, H_2O, (70%))→ —($H_3CO-C_6H_4-NH-CH_2COPh$, (71%))→ —(K_2CO_3, DMF, (75%))→ → →

例 2 用 D-甘露糖的还原产物为原料合成药物左羟丙哌嗪。反应式如下：

D-(+)-甘露醇 —(CH_3COCH_3, $ZnCl_2$)→ —($NaIO_4$, CH_3OH)→ —(KBH_4)→ —(TsCl, Py)→ —(HCl, H_2O)→ —(1-苯基哌嗪)→ 左羟丙哌嗪

例 3　利用天然植物甾醇薯蓣皂元为原料合成孕甾酮。反应式如下：

孕甾酮

9.2.2　手性底物控制的不对称合成方法

在这一方法中，反应物的反应中心一般与已存在的手性单元（X^*）相邻。在手性单元的诱导下，与反应试剂作用后生成新的手性单元。反应通式如下：

$$S—X^* \xrightarrow{R} P^*—X^*$$

这一方法需要对映纯的手性底物。

例 4

(产率: 94%; *de* 90%)

例 5

(de 95%)

例 6　蛾信息素的合成。反应式如下：

(de 92%)

例 7　手性 Wittig 试剂。

在 Wittig 反应中，使用非手性的 Wittig 试剂和环酮作用得到外消旋体，如果使用手性的 Wittig 试剂，常可得到单一的对映体产物。例如，下面的手性 Wittig 试剂和外消旋的 4-叔丁基环己酮起 Wittig 反应时伴随动力学拆分得到 *ee* 值为 90% 的对映体。反应式如下：

手性Wittig试剂

(产率: 82%; *ee* 90%)

9.2.3　手性辅基控制的不对称合成方法

该反应通式如下：

$$S \xrightarrow{A^*} S—A^* \xrightarrow{R} P^*—A^* \xrightarrow{-A^*} P^*$$

采用手性辅基方法控制立体选择性是不对称合成中广泛使用的方法之一。这一方法是在反应底物分子中引入含手性单元的辅基（A^*）。由于在辅基手性的诱导下，邻近的反应中心与反应试剂作用后生成新的手性单元，然后除去手性辅基得到手性产物（P^*）。

这一方法需要导入和除去手性辅基，使合成效率降低。同时需要对映纯的手性辅基化合物。手性辅基化合物一般可回收循环使用。常用的手性辅基有手性胺、手性肼、手性脯氨醇、手性噁唑烷、手性噁唑啉、Evans 试剂和手性亚砜等。现分述如下。

1．手性肼辅基

手性肼与醛酮反应可以生成手性腙，后者在强碱作用下在 α-碳上不对称烃化，水解除去手性辅基后得到 α-手性的羰基化合物。手性肼 SAMP[*S*-1-amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidine]由 L-脯氨酸制备。反应式如下：

L-脯氨酸 —(1) $LiAlH_4$ (2) C_2H_5ONO→ N-亚硝基脯氨醇 —(1) NaH, CH_3I (2) $LiAlH_4$→ (SAMP)

手性肼 SAMP 的对映体 RAMP[*R*-1-amino-2-(methoxymethyl)pyrrolidine]也由相应的 D-脯氨酸制备。手性肼 SAMP 或 RAMP 和醛酮反应形成相应的手性腙，后者与强碱（如 LDA）作用后用卤代烃等烃化剂烃化可获得相应的立体选择性手性腙产物。手性腙衍生物经臭氧化或者用碘甲烷处理后水解可得到手性酮产物（臭氧化方法比水解更有效，回收的是 *N*-亚硝基化合物，经还原可以回收手性肼 SAMP 或 RAMP）。反应式如下：

SAMP：$R^1CH_2COR^2$ → SAMP 腙 —(1) LDA (2) R^3X→ 烃化腙 —O_3→ $R^2COCH(R^1)R^3$

RAMP：$R^1CH_2COR^2$ → RAMP 腙 —(1) LDA (2) R^3X→ 烃化腙 —O_3→ $R^2COCH(R^1)R^3$（对映体）

这一反应叫做 Enders SAMP/RAMP 腙烃化（hydrazone alkylation）反应。导致立体选择性烃化的主要原因是：在 LDA 作用下，手性腙失去 α-氢主要形成 *E*-构型碳碳双键，同时氮烯醇盐（azaenolate）中的碳氮键主要为 *Z*-构型（$E_{CC}Z_{CN}$），因此烃化反应主要在立体位阻较小的一边发生。如下所示：

例如：

2. 手性胺辅基

手性胺与醛酮反应可以生成手性亚胺，后者在强碱作用下在 α-碳上不对称烃化，水解除去手性辅基后得到 α-手性的羰基化合物。常用的手性胺 **1**（*S*-1-甲氧基-3-苯基-2-丙胺）由氨基酸制备。反应式如下：

L-苯丙氨酸

环己酮和上面的手性胺(**1**)形成的亚胺在 LDA 强碱作用后经 α-烃化得到 *S*-对映体。反应式如下：

(产率:65%；*ee* 87%)

胺的 α-不对称烃化在生物活性物质尤其是生物碱的合成中具有重要价值。在胺的 α-不对称烃化反应中，常用的手性辅助试剂是三甲基硅醚手性甲脒 **2** 和手性甲脒(formamidine)衍生物 **3**，它们分别由氨基二醇和 *S*-缬氨醇(*S*-valinol)制备。相关反应式如下：

2 和 **3** 能将仲胺转化为手性甲脒。由于邻近手性的影响，α-位的烃化具有相当高的立体选择性。例如，四氢异喹啉 α-烃化产物的 *ee* 值>95%。反应式如下：

手性环状仲胺与醛酮的羰基缩合成烯胺，烯胺与亲电试剂作用，然后水解可得到 α-手性的羰基化合物：

(*ee* 93%)

3. 手性脯氨醇辅基

在羧酸 α-不对称烃化中，手性脯氨醇是最常用的辅基之一。*N*-酰基脯氨醇在强碱(如 LDA)作用下形成 *Z*-构型手性烯醇盐，两个—OLi 单元相距最远，由于邻近手性的影响，烃化在空间位阻较小的一边进行。如下所示：

S-(−)-脯氨酸 $\xrightarrow[(83\%)]{LiAlH_4}$ 手性脯氨醇 $\xrightarrow[(>90\%)]{(C_2H_5CO)_2O}$ N-酰基脯氨醇 $\xrightarrow{2LDA}$ $\xrightarrow{C_2H_5I}$ $\xrightarrow{水解}$ R-2-甲基丁酸 (*ee* 84%) + 手性脯氨醇

以上反应后三步的总产率为 82%。

如果使用手性脯氨醇甲醚，则主要得到相反构型的产物。其原因是甲醚的氧原子和烯醇负离子与锂离子形成环状螯合物。如下所示：

$\xrightarrow{C_2H_5I}$ $\xrightarrow{水解}$ (*ee* 65%) + 手性脯氨醇甲醚

4. 手性噁唑烷辅基

L-缬氨酸(valine)用于制备手性噁唑烷试剂。反应式如下：

L-缬氨酸 $\xrightarrow{LiAlH_4}$ H_2N–CH(CH(CH_3)_2)–CH_2OH $\xrightarrow[H^+]{HCHO}$ 噁唑烷

N-酰基噁唑烷在强碱作用下生成烯醇盐，后者可以和亲电试剂起反应。例如，和醛酮起醇醛缩合反应。反应式如下：

手性(Z)-构型的烯醇盐和醛起醇醛缩合反应主要产物是 *syn* 式立体异构体。为了得到完全的(Z)-构型烯醇盐，可用体积大的锆-环戊二烯配合物正离子代替锂离子。

5. Evans 试剂

Evans 试剂是手性环酰亚胺，可以由氨基酸制备。反应式如下：

N-酰基 Evans 试剂在强碱(如 LDA)作用下生成烯醇锂盐，锂离子同时与羰基氧配位形成六元螯合环。由于环上烃基的位阻，亲电试剂 E 从相反一边进攻烯醇盐。如下所示：

例如：

$$\text{HN-oxazolidinone} \xrightarrow{(CH_3CH_2CO)_2O} CH_3CH_2C(=O)\text{-N-oxazolidinone} \xrightarrow{LDA} \text{Li}^{\oplus}\text{ enolate} \xrightarrow[92\%]{PhCH_2Br}$$

$$\xrightarrow[H_2O]{LiOH} PhH_2C\text{-}CH(CH_3)\text{-}COOH\ (ee\ 99\%) + \text{HN-oxazolidinone}$$

6. 手性噁唑啉辅基

手性噁唑啉衍生物由手性氨基二醇［(1*S*,2*S*)-(＋)-1-苯基-2-氨基-1,3-丙二醇，合成抗菌药物的副产物］与脂肪族腈的亚胺乙酯盐酸盐反应制备。反应式如下：

$$R-C\equiv N \xrightarrow[CH_3CH_2OH]{HCl} C_2H_5O(R)C=\overset{\oplus}{N}H_2\ Cl^{\ominus}$$

$$\text{HOH}_2\text{C-CH(NH}_2\text{)-CH(OH)Ph} + C_2H_5O(R)C=\overset{\oplus}{N}H_2\ Cl^{\ominus} \longrightarrow \text{oxazoline-R}$$

手性氨基二醇　　　　手性噁唑啉衍生物

在强碱作用下，手性噁唑啉形成氮杂烯醇盐(aza-enolate)，它可以作为亲核试剂与卤代烃、醛酮的羰基等反应。噁唑啉(4,5-二氢噁唑)环是羧基的前体，手性噁唑啉衍生物水解可以生成手性羧酸。

例 8

$$PhCH_2CH_2CN \xrightarrow[C_2H_5OH]{HCl} PhCH_2CH_2C(OC_2H_5)=\overset{\oplus}{N}H_2\ Cl^{\ominus}$$

$$\text{HOH}_2\text{C-CH(NH}_2\text{)-CH(OH)Ph} + PhCH_2CH_2C(OC_2H_5)=\overset{\oplus}{N}H_2\ Cl^{\ominus} \xrightarrow[NaH]{CH_3I} PhCH_2CH_2\text{-oxazoline(Ph, CH}_2\text{OCH}_3) \xrightarrow{LDA} \text{Li aza-enolate} \cdots C_4H_9I$$

$$\xrightarrow[-78\ ^\circ C]{C_4H_9I} PhH_2C(C_4H_9)CH\text{-oxazoline} \xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}} PhH_2C(C_4H_9)CH\text{-}CO_2H\ (ee\ 86\%) + H_3COH_2C\text{-CH(NH}_2\text{)-CH(OH)Ph}$$

后三步的总产率为 39%。

例 9

H₃C–oxazoline (H, Ph; H; H₃CO) —(1) LDA; (2) cyclohexyl-CHO→ cyclohexyl-CH(OH)-H₂C-oxazoline —CF₃COOH→ cyclohexyl-CH=CH-oxazoline —n-C₄H₉Li→ cyclohexyl-CH(C₄H₉)-CH₂-oxazoline —H⁺, H₂O→ cyclohexyl-CH(C₄H₉)-CH₂COOH (*ee* 99%)(后两步总产率79%) + H₃COH₂C-CH(NH₂)-CH(OH)Ph

例 10　欧洲松锯蜂性信息素的合成：

H₃CH₂C–oxazoline —(1) LDA; (2) n-$C_8H_{15}I$; (3) H⁺→ n-C_8H_{15}-CH(CH₃)-COOH —(1) $LiAlH_4$; (2) TsCl,Py; (3) LiBr→ n-C_8H_{15}-CH(CH₃)-CH_2Br —(1) Li; (2) lactone→ n-C_8H_{15}-CH(CH₃)-CH₂-CO-CH₂-CH(CH₃)-CH(OH)-CH₃ —(1) NH_2NH_2,KOH; (2) $(CH_3CO)_2O$→ n-C_8H_{15}-CH(CH₃)-(CH₂)₃-CH(CH₃)-CH(OCOCH₃)-CH₃

7. 手性亚砜辅基

对甲苯亚磺酰氯和手性醇如(－)-薄荷醇(menthol)反应得到非对映体异构体 **4** 和 **5**，分离后用烃基锂或其他亲核试剂处理分别生成手性亚砜 **6** 和 **7**。反应式如下：

Ar-S(=O)-Cl ($Ar=p$-$CH_3C_6H_4$) + menthol (=Men* —OH) → **4** Ar-S(=O)-O-Men* + **5** Ar-S(=O)-O-Men*

4 —RLi (S_N2)→ **6** Ar-S(=O)-R

5 —RLi (S_N2)→ **7** Ar-S(=O)-R

手性亚砜是强有力的手性导向基，在完成导向作用后可以用铝汞齐或 Raney 镍等试剂将其除去。例如，手性环戊烯酮亚砜与格利雅试剂反应可得到手性环戊酮衍生物。反应式如下：

$HO(CH_2)_2OH$, $H^{\oplus}$ (90%)；(1) n-C_4H_9Li (2) 4 (3) $CuSO_4$, MeCOMe (74%)；(1) $ZnBr_2$ (2) CH_3MgI；Al / Hg　(*ee* 87%)

后两步的总产率为 71%。

手性亚砜的 α-碳负离子对羰基亲核加成可得到光学纯的手性醇，进一步处理后得到手性环状内酯。例如：

$CH_3COOC_4H_9$-t, $(i$-$C_3H_7)_2NMgBr$；t-C_4H_9MgBr, n-$C_8H_{17}CHO$, THF, −78 ℃；Al / Hg, THF；(1) DHP,$H^{\oplus}$ (2) LAH , THF；(1)TsCl , $(Et)_3N$ (2) NaCN；(1) NaOH,H_2O (2) TsOH

(*R*)-(+)-γ-丁内酯
(*ee* 87%)

问题 9.2　写出下列反应的主要产物：

(1) (1) LDA (2) RBr

(2) (1) LDA (2) $BrCH_2CH{=}CH_2$ (3) $H^{\oplus}$,H_2O

(3)　$CH_3COCH_3 \xrightarrow[(2)\ C_5H_{11}I]{(1)\ (CH_3)_2N\text{-}NH_2} \xrightarrow[(2)\ BrCH_2CH{=}CH_2\ (3)\ H^{\oplus}, H_2O]{(1)\ n\text{-}C_4H_9Li}$

(4)　$\xrightarrow[(2)\ Al/Hg]{H_3CO\text{-}C_{10}H_6\text{-}MgBr}$

9.2.4　手性试剂控制的不对称合成方法

反应通式如下：

$$S \xrightarrow{R^*} P^*$$

这一方法用手性试剂直接将无手性的反应底物转化为手性产物。其缺点是要使用化学计量(stoichimetric amount)的对映纯手性试剂，手性试剂要设法回收。

金属氢化物如氢化锂铝在手性二胺或手性氨基醇存在下能不对称地还原羰基得到相应的手性醇。例如：

$PhCOC_2H_5$ + (3 mol) $\xrightarrow[(2.5\ mol)]{LiAlH_4}$ (产率: 90%; *ee* 90%)

+ (1 mol) $\xrightarrow[2PhNHC_2H_5\ (2\ mol)]{LiAlH_4}$ (产率 :98%; *ee* 98%)

($\xrightarrow[2PhNHC_2H_5]{LiAlH_4}$ $Li^{\oplus}$ $AlH[N(Ph)C_2H_5]_2$)

手性硼试剂已广泛用于烯烃的硼氢化-氧化、羰基的不对称还原等反应中。(＋)-α-蒎烯和(－)-α-蒎烯与硼烷反应可分别制备左旋异松莰基硼烷［(－)-$(IPC)_2BH$］和右旋二异松莰基硼烷［(＋)-$(IPC)_2BH$］。它们对顺式二取代烯烃的不对称硼氢化非常有效，可以分别得到相反构型的醇。反应式如下：

二异松莰基硼烷对反式二取代或三取代烯烃的不对称加成效果不好，但单异松莰基硼烷则能得到良好结果。单异松莰基硼烷由二异松莰基硼烷经歧化反应得到。反应式如下：

(+)-α-蒎烯和(−)-α-蒎烯经 9-BBN 硼氢化得手性硼试剂（*R*)-Alpine-Borane®和（*S*)-Alpine-Borane®：

它们对羰基的不对称还原可得到高 *ee* 值的醇。反应是经过船式环状过渡状态，较大的烃基处于平伏键时(如 **8** 所示)有利于反应进行，因而得到对映选择性产物；而处于直立键时(如 **9** 所示)因存在位阻而不利于反应进行。如下所示：

例如：

$$\text{(二氧戊环)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CO-CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS} \xrightarrow[(93\%)]{(R)\text{-Alpine-Borane}^{®}} \text{(二氧戊环)-CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{-C}\equiv\text{C-CH(OH)-CH}_2\text{CH}_2\text{OTBS}\ (ee\ 94\%)$$

9.2.5　手性催化剂控制的不对称合成方法

该反应通式如下：

$$S \xrightarrow[\text{cat}^*]{R} P^*$$

这一方法仅使用催化量的手性催化剂，使无手性的反应物直接转化为手性产物。这一方法是最经济有效且环境友好的不对称合成方法，对手性化合物的工业化生产的优点是显而易见的。以下是手性催化剂控制不对称合成的若干例子。

例 11　Jacobsen 环氧化反应。

烯键通用的环氧化（epoxidation）反应是 Jacobsen 环氧化反应。用手性双齿配体(Salen)的过渡金属配合物为催化剂，次氯酸钠、过氧酸、PhIO 等为氧化剂，能将烯键不对称环氧化。(*Z*)-1,2-二取代的烯键为反应底物时对映选择性相当高。这一反应叫做 Jacobsen 不对称环氧化反应。例如：

$$\text{Ph-CH=CH-CH}_3\ (Z) \xrightarrow[\substack{0.04\text{eq. }(R,R)\text{-Mn-Salen} \\ CH_2Cl_2}]{NaOCl,\ H_2O} \text{Ph、CH}_3\text{顺式环氧化物}\quad(\text{产率：}81\%；ee\ 92\%)$$

$$\text{6-氰基-2,2-二甲基色烯} \xrightarrow[\substack{0.04\text{eq. }(R,R)\text{-Mn-Salen} \\ CH_2Cl_2}]{NaOCl,\ H_2O} \text{3,4-环氧化物}\quad(\text{产率：}96\%；ee\ 97\%)$$

$$\text{N-Boc 二氢苯并喹啉} \xrightarrow[\substack{5\%(\text{摩尔分数})\ (S,S)\text{-Mn-Salen} \\ CH_2Cl_2}]{m\text{CPBA}} \text{环氧化物}\quad(\text{产率：}70\%；ee\ 92\%)$$

Jacobsen 认为，催化剂先与氧化剂反应，生成氧化中间体：

$$(S,S)\text{-Mn-Salen (Mn-Cl, 配体带 }C(CH_3)_3\text{ 基团)} \xrightarrow{[O]} \text{Mn(O)Cl-Salen}$$

(*S*, *S*)-Mn-Salen

(R, R)-Mn-Salen

氧化中间体再与烯键发生反应。Jacobsen 认为烯键是从催化剂上部（top-on）接近活性氧原子导致对映选择性的。如下所示：

例 12 不对称共轭加成反应。

在天然生物碱或手性胺存在下，一些亲核加成也具有很好的立体选择性。如硫酚对 α,β-不饱和酮的共轭加成反应：

（产率：75 %； *ee* 88 %）

9.2.6 双不对称合成方法

双不对称合成是上面两种不对称合成方法的组合，也就是在手性反应底物和手性试剂或手性催化剂双重手性因子控制下的不对称合成。这一方法对同时形成两个新的手性单元特别有价值。反应式如下：

$$S^* \xrightarrow[\text{或 cat}^*]{R^*} P^*$$

在双不对称反应中，两个手性因子控制的反应与只有一个手性因子控制的反应相比，如果反应的立体选择性提高了，那么就称这两个手性因子为“匹配对”（matched）。反之，如果反应的立体选择性下降了，则这两个手性因子就称为“错配对”（mismatched）。

例如，在下面的 Diels-Alder 反应中，在路易斯酸催化的动力学条件下，反应产物主要是内型(endo)产物。当使用手性二烯体(*R*)-**10** 和非手性的亲二烯体丙烯醛 **11** 时由于二烯体的 *Si* 面被苯基遮盖，亲二烯体从 *Re* 面进攻比较有利，所以得到非对映选择性为 4.5∶1。当非手性二烯体 **12** 和手性亲二烯体(*R*)-**13** 反应时，由于亲二烯体中苄基的较大位阻，因而从 *Re* 面进攻也比较有利，所以得到非对映选择性为 8∶1。当二烯体(*R*)-**10** 和亲二烯体(*R*)-**13** 反应时，由于在 *Re* 面反应，两者都有利，因而非对映选择性提高(40∶1)，(*R*)-**10** 和(*R*)-**13** 是配匹对。如果用(*R*)-**10** 和(*S*)-**13** 反应，则非对映选择性互相抵消，产物的非对映选择性为 2∶1，因此(*R*)-**10** 和(*S*)-**13** 为错配对。反应式如下：

9.3　烯键的立体选择性反应

烯键的氢化反应、环氧化反应、双羟基化反应、环丙基化反应和氮杂环丙基化等反应一般是顺式加成。近一二十年来，这些反应的不对称催化迅速发展，取得重大成就。

9.3.1 不对称催化氢化

Wilkison 均相氢化催化剂三苯基膦氯化铑［$Rh(Ph_3P)_3Cl$］不仅溶解于大多数有机溶剂，而且比非均相催化剂有更高的催化活性。用手性膦配体代替 Wilkison 催化剂中的三苯基膦配体得到的手性膦过渡金属配合物用于双键的氢化，则可能得到光学活性的产物。这种在手性催化剂存在下氢分子与双键起加成获得光学活性产物的反应叫做不对称催化氢化反应。在不对称催化氢化反应的手性配合物中，中心过渡金属常用铑或钌，手性配体常用手性单膦配体(单齿配体)和手性双膦配体(双齿配体)。由于手性双膦配体能与金属螯合，不仅提高了催化剂的稳定性，而且增加了催化剂结构的刚性，因此由手性双膦配体构成的催化剂催化氢化反应的对映选择性一般高于手性单膦配体的催化剂。由于手性膦配体在合成上有较大的难度，近二十年来已发展了具有 O—P、N—P 键结构的手性双氧膦配体、手性双氮膦配体或兼具有 O—P、N—P 键结构的手性氧膦、氮膦双齿配体。其优点是它们可以用易得到的手性二醇、二胺或氨基醇制备。代表性的手性单膦配体、双膦配体、双氧膦配体、双氮膦配体及手性氧膦、氮膦双齿配体的结构式如下。

手性单膦配体：

CAMP　　DIPAMP

手性双膦配体：

(*R*, *R*)-DIPAMP　　(*S*, *S*)-NORPHOS　　(*S*)-BINAP　　(*R*)-BINAP

手性双氧膦配体、双氮膦配体：

(*R*, *R*)-BDPODP　　(*R*, *R*)-PNNP

手性氧膦、氮膦双齿配体：

(*R*)-PRONOP　　(1*R*, 2*S*)-DPAMPP　　(1*S*, 2*R*)-DPAMPP

应用双齿配体的过渡金属配合物催化不对称氢化反应已取得令人瞩目的成就。例如，利用这一反应已实现了 L-苯丙氨酸、药物 L-多巴(反应式见第 1 章)等的工业化生产。L-苯丙氨酸的反应式如下：

[Rh((*R*,*R*)-PNNP)]　100%　(*ee* 97.5%)

进一步的不对称催化氢化的例子如表 9.1 所示。

表 9.1　不对称催化反应示例

反应底物	催化剂	产物	构型	*ee*/%
			R	99
			R	90
			S	99.2
			S	95

续表

反应底物	催化剂	产物	构型	ee/%
CH_2 H_3CO_2C CO_2H	$(C_6H_{11})_2$ P Rh P CH_3 CH_3 $(C_6H_{11})_2$	CH_3 HO_2C CO_2H	*S*	96
Ph $COOCH_3$ $NHCOCH_3$	Ph Ph H_3C N O Rh Ph_2P PPh_2	Ph $COOCH_3$ $NHCH_2OCH_3$	*S*	97.2
Ph $COOCH_3$ $NHCOCH_3$	N O Rh Ph_2P PPh_3	Ph $COOCH_3$ $NHCH_2OCH_3$	*S*	87.5

烯键的过渡金属配合物不对称催化氢化过程中，一般包括了烯烃的配位、H_2 的氧化-加成，烯键插入 M—H，还原消除等基元反应。途径 A 是先与烯键配位再与 H_2 进行氧化-加成。途径 B 是先与 H_2 氧化-加成，再与烯键配位，两种途径都是可能的(图 9.1)。

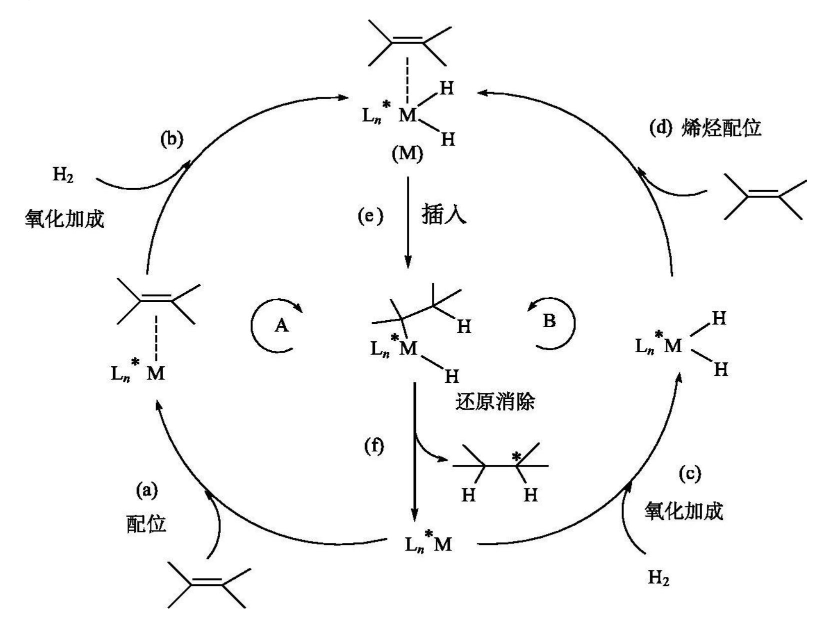


图 9.1　烯键的过渡金属配合物不对称催化氢化过程

反应的对映选择性是由于被还原的反应底物和催化剂的配位有高度的专一性定向(specific orientation)。例如，手性铑催化剂催化氢化 α，β-不饱和氨基酸的机理中可能的立体导向为

9.3.2　Sharpless 不对称环氧化反应

烯丙式醇的不对称环氧化(asymmetric epoxidation，AE)反应是美国化学家 Sharpless 发现的不对称合成新方法，因而一般叫做 Sharpless 环氧化反应。在(＋)-或(－)-酒石酸二乙酯(DET)或酒石酸二异丙酯(DIPT)和四异丙基氧钛 Ti$(OPr^i)_4$ 存在下，以叔丁基过氧化氢为氧化剂，烯丙式仲醇或烯丙式伯醇被立体选择性环氧化。例如：

Sharpless 环氧化反应不仅可生成高产率、高 ee 值的环氧化合物，而且其构型可以事先预测。

Sharpless 环氧化反应中的催化剂是手性双核钛配合物，反应中与其中一个钛配位的两个异丙氧基被叔丁基过氧化物氧原子和烯丙醇氧原子代替，使得烯丙醇的双键只有一面可接近氧化剂。反应式如下：

例如：

Sharpless 环氧化反应最初的方法要加入等摩尔的钛催化剂，后来发现在 4 Å 分子筛存在下，只要加催化量的 DET 和四异丙基钛便可。这可能是 4 Å 分子筛除去了体系中微量的水而避免了钛催化剂的失活。同时向反应体系中加入氢化钙或硅胶可使反应加速 4～5 倍。

问题 9.3　写出下列反应的主要产物：



(3) (+)-DET, $Ti(OPr^i)_4$, Bu^tOOH

(4) (−)-DET, $Ti(OPr^i)_4$, Bu^tOOH

(5) (+)-DET, $Ti(OPr^i)_4$, Bu^tOOH

Sharpless 环氧化反应条件也能将硫醚氧化为高 *ee* 值的亚砜。例如：

$H_3C-C_6H_4-S-CH_3$ —(+)-DET, $Ti(OPr^i)_4$, Bu^tOOH→ $H_3C-C_6H_4-S(O)CH_3$ (产率:90%; *ee* 90%)

Sharpless 反应生成的环氧化物经亲核开环可以得到各种手性化合物。例如，在 $Ti(OPr^i)_4$ 存在时亲核试剂进攻羟基的 β-位的开环产物为主要产物。反应式如下：

Nu	产率
Nu=*i*-PrOH	88%
Et_2NH	90%
PhSH	95%
Me_3SiN_3	74%

I—I (90%)

二烃基铜锂、格利雅试剂等为亲核试剂时一般亲核进攻羟基的 α-位。反应式如下：

$PhCH_2O$…OH —$LiCu(CH_3)_2$, Et_2O, −20 ℃→ $PhCH_2O$…OH (95%)

$PhCH_2O$…OH —$CH_2{=}CHMgBr$, Et_2O, −20 ℃→ $PhCH_2O$…OH (90%)

用 Red-Al 还原时，负氢离子也亲核进攻羟基的 α-位。例如：

在碱存在下，α,β-环氧醇异构化生成新的环氧化合物：

这一异构化反应叫做 Payne 重排。其反应机理为

Payne 重排产物与亲核试剂作用开环，生成反式邻二醇衍生物。反应式如下：

例如：

这种 Payne 重排/亲核开环过程是合成碳水化合物的重要方法。

问题 9.4 写出下列反应的主要产物：

(1)

Sharpless 环氧化反应及随后的开环反应已获得了许多重要的实际应用。

例 13 Bryostatins 的关键中间体的合成。

问题 9.5 写出下列各中间产物：

9.3.3 不对称双羟基化和不对称氨基羟基化反应

1. 不对称双羟基化反应

Sharpless 发现的第二种合成手性化合物的方法是烯键的不对称双羟基化反应(asymmetric dihydroxylation reaction，AD 反应)。反应中使用的生物碱类手性配体是二氢奎宁(DHQ)和二氢喹尼定(DHQD)的酯。催化剂是四氧化锇(OsO_4)，实际应用时常用非挥发性的锇酸盐 $K_2OsO_2(OH)_4$。氧化剂一般是

H_2O_2、Bu^tOOH、$NaIO_4$、NMO、$K_3Fe(CN)_6$ 等。

Sharpless 双羟基化反应对 *E*-构型烯键效果相当好，对 *Z*-构型烯键效果相对较差。Sharpless 双羟基化反应的产物的绝对构型与催化体系的生物碱配体的构型一一对应，因而其立体选择性可以预测：将烯放在平面上，烯键上最小的取代基（例如 H）放在东南象限，大的脂肪族取代基或芳基（R_L）放在西南象限。使用 DHQD 时，双羟基化在双键上方进行。使用 DHQ 时，双羟基化在下方进行。如下所示：

HO OH
R_S R_M
R_L H
HO OH
DHQD
DHQ
HO OH
R_S R_M
R_L H
R_S R_M
R_L H
HO OH

H OH
CH_3O
N
N
DHQ

OH
CH_3O
N
N
DHQD

反应中只要有微量的手性配体和四氧化锇或锇酸盐，反应便顺利进行。反应的立体选择性是由于手性配体与四氧化锇配位后氮杂桥环及甲氧基喹啉环的位阻导致烯键的面选择性。例如：

C_6H_5 H O O Os O O N O O H C_6H_5 H_3CO N OCH_3
DHQ
NMO
C_6H_5 H OH H OH C_6H_5 ≡ HO C_6H_5 C_6H_5 OH

近年发现杂环桥联的双 DHQ 和双 DHQD 有更好的立体选择性。其结构式如下：

N H O N=N O N CH_3O OCH_3 N N
$(DHQ)_2$-PHAL

N O Ph N N Ph O N CH_3O OCH_3 N N
$(DHQD)_2$-DPPYR

例如：

$CH_3(CH_2)_3CH=CH(CH_2)_3CH_3$ —— 0.01mol $(DHQD)_2$-PHAL, 0.002mol OsO_4, K_2CO_3, $K_3Fe(CN)_6$ → 邻二醇 (产率>80%; *ee* 97%)

5-乙基呋喃丙烯酸甲酯 —— 0.01mol $(DHQ)_2$-PHAL, 0.01mol $K_2OsO_2(OH)_4$, $K_3Fe(CN)_6$ → 邻二醇 (产率:93%; *ee* 97.5%)

应用手性二胺为配体也可以得高 *ee* 值的邻二醇化合物。例如：

反式肉桂酸甲酯 —— 手性二胺 $ArCH_2NH$–CH(Ph)–CH(Ph)–$NHCH_2Ar$, OsO_4 → Ph–CH(OH)–CH(OH)–CO_2CH_3 (产率:85%; *ee* 92%)

反式 β-甲基苯乙烯 —— 手性二胺 (3,4-二苯基吡咯烷基)–NCH_2CH_2N–(3,4-二苯基吡咯烷基), OsO_4 → Ph–CH(OH)–CH(OH)–CH_3 (产率:93%; *ee* 90%)

底物 —— 0.01mol$(DHQD)_2$-DPPYR, OsO_4, $K_3Fe(CN)_6$, K_2CO_3, 0 ℃ (85 %) → 二醇 —— I_2, $CaCO_3$, MeOH, H_2O → 内酯

2. 不对称氨基羟基化反应

用 Sharpless 双羟化反应中相同的手性配体和催化剂，用氯胺 T($TsNCl^{\ominus}$ $Na^{\oplus}$)和水分别作为供氮和供氧体，在碳碳双键上同时能加上氨基和羟基，即发生 Sharpless 不对称氨基羟基化反应(asymmetrc aminodydroxylation reaction，AA 反应)。反应的区域选择性难以预测，但底物为肉桂酸酯类化合物时主要生成 β-氨基酸酯。例如：

肉桂酸甲酯 —— $(DHQD)_2$-PHAL, $K_2OsO_2(OH)_4$, $TsNCl^{\ominus}Na^{\oplus}$, CH_3CN/H_2O → Ph–CH(NHTs)–CH(OH)–CO_2CH_3 (产率:66%; *ee* 71%)

肉桂酸甲酯 —— $(DHQ)_2$-PHAL, $K_2OsO_2(OH)_4$, $TsNCl^{\ominus}Na^{\oplus}$, CH_3CN/H_2O → Ph–CH(NHTs)–CH(OH)–CO_2CH_3 (产率:70%; *ee* 82%)

用烃氧羰基保护的氯胺 T（如 $BocNCl^{\ominus}Na^{\oplus}$，$CbzNCl^{\ominus}Na^{\oplus}$ 等）或氨基甲酸酯（如 $H_2NCOOBu$、$H_2NCOOEt$ 等）代替氯胺 T，得到的加成产物容易水解或氢解移去保护基转变成氨基醇。例如：

(DHQD)$_2$-PHAL, $K_2OsO_2(OH)_4$, $BocNCl^{\ominus}Na^{\oplus}$, n-PrOH/$H_2O$；TFA (95%)

（产率：75%; ee 97%）

(DHQ)$_2$-PHAL, $K_2OsO_2(OH)_4$, $CbzNCl^{\ominus}Na^{\oplus}$, n-PrOH/$H_2O$；Pd / C, H_2 (93%)

（产率：78%; ee 98%）

9.3.4　不对称环丙烷化反应

烯丙式醇的 Simmons-Smith 环丙烷化反应形式上与 Sharpless 环氧化反应极为相似。邻近烯键的羟基氧原子和锌的配位有助于导向环丙烷化反应的一定构型。例如：

CH_2I_2, Zn/Cu　(45%)

CH_2I_2, Zn/Cu

底物手性诱导或用手性催化剂进行 Simmons-Smith 反应，可以获得高度的非对映选择性的环丙烷衍生物。例如：

CH_2I_2, Zn/Cu

97.6∶2.4

在手性配体酒石酸衍生物 **14** 或 **15** 存在下，烯丙式醇起 Simmons-Smith 环丙烷化反应有很高的对映选择性。反应式如下：

CH_2I_2, Et_2Zn, **14**; CH_2I_2, Et_2Zn, **15**; OH; $(H_3C)_2N-C$; $C-N(CH_3)_2$; O; B; C_4H_9; **14**; **15**

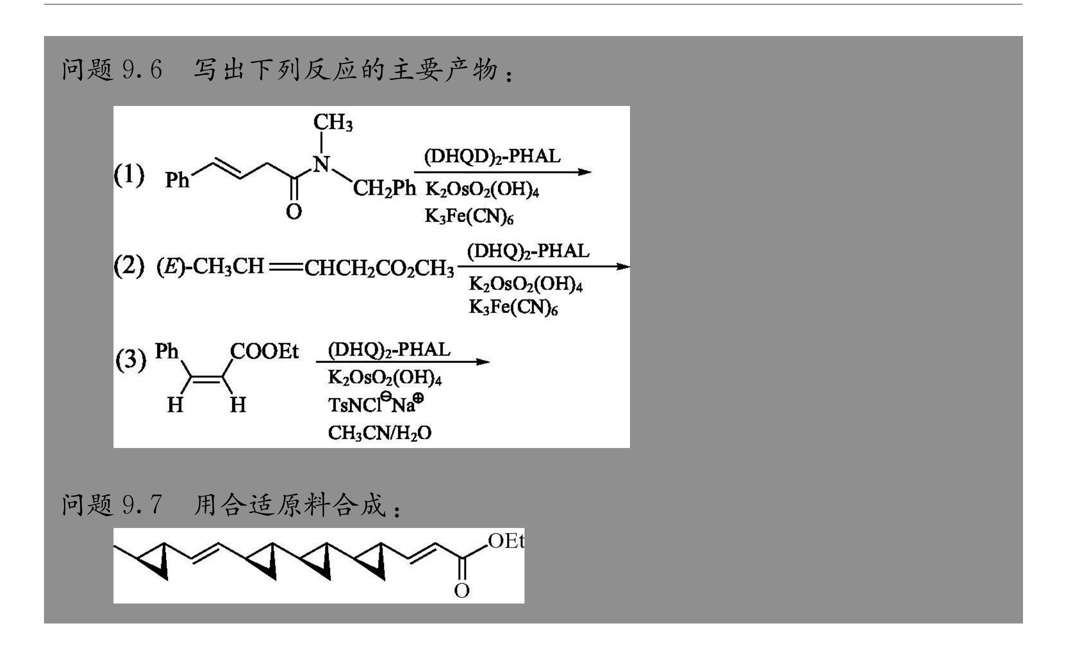
例如：

Ph; OH; **14**, CH_2I_2, Et_2Zn; −10 ℃, CH_2Cl_2; (产率：98%；*ee* 93%)

$PhCH_2O$; OH; **14**, CH_2I_2, Et_2Zn; −10 ℃, CH_2Cl_2; (产率：97%；*ee* 94%)

烯烃也可以起不对称氮丙啶化（氮杂环丙烷化）反应。例如，在手性配体 4，4′-二苯基双噁唑啉存在下，以亚铜盐为催化剂，*N*-对甲苯磺酰亚胺苯基碘盐（PhI═NTs）为氮宾（nitrene）试剂，使烯键氮丙啶化得到高 *ee* 值的氮丙啶衍生物。反应式如下：

Ph; CO_2CH_3; PhI═NTs; CuOTf; CH_3; O; N; Ts; H; (产率：63%；*ee* 94%)



9.3.5　不对称 Diels-Alder 反应

1．内型(endo)规则

Diels-Alder 反应能形成 4 个新的手性中心，理论上可能生成 16 种立体异构体。但在动力学控制条件下由于次级轨道互相作用，内型过渡状态较稳定，因此内型产物为主要产物，这一规律常叫做 endo 规则(endo rule)。路易斯酸作催化剂时可增加内型/外型(endo /exo)的比例。反应式如下：

A　B　C　D　→　A　C　D　B　+　A　C　D　B

内型(endo)

A　B　C　D　→　A　C　D　B　+　A　C　D　B

外型(exo)

例如：

在非手性条件下，Diels-Alder 反应虽遵循 endo 规则，但缺乏面选择性(facial selectivity)，因此得到 endo 形式的外消旋体。例如，2-甲基-1,3-戊二烯和丙烯酸乙酯起 Diels-Alder 反应，由于二烯体能在亲二烯体的上面和下面互相趋近，因此得到 endo 形式的外消旋体。反应式如下：

2. 不对称 Diels-Alder 反应的方法

Diels-Alder 反应的绝对立体选择性可以通过手性底物、导入手性辅基、用手性路易酸催化剂等手段控制。

1) 使用手性二烯体或亲二烯体

例如：

由于二烯体趋近亲二烯体的 *Si* 面位阻较小，因而有面选择性，所以得到较高 *ee* 值的对映选择性产物。如下所示：

又例如：

(产率:98%; *ee* 97%)

(96 : 4)

2）在二烯体或亲二烯体分子中导入手性辅基

在二烯体或亲二烯体分子中导入手性辅基，是实现不对称 Diels-Alder 反应的常用方法。

例 14　应用 Evans 试剂为手性辅基：

(95:5)

当用路易酸催化时，形成环状螯合中间体。二烯体从亲二烯体立体位阻较小的 *Re* 面趋近得到立体选择性产物。

例 15　应用樟脑磺酰胺为手性辅基：

手性二烯体和手性双二烯体同时使用的双不对称合成的例子前面已经介绍。

3)使用手性催化剂

在不对称 Diels-Alder 反应中使用的手性催化剂一般是手性配体的铝、硼或过渡金属配合物或手性有机小分子。例如：

问题 9.8　写出下列反应的主要产物：

和 Diels-Alder 反应相似，1,3-偶极环加成反应也可以采用以上手段实现其不对称合成。例如：

(endo 95%;　*de* 93%)

9.3.6　Alder（ene）反应

ene(烯)反应是和 Diels-Alder 反应相似的 6π 电子环加成反应，不过在 ene 反应中，烯丙式 C—H σ 键的一对电子代替了 Diels-Alder 反应中二烯体的两个 π 电子。反应物 ene 组分是具有烯丙基氢原子的烯或含 N、S、O 等杂原子类似物。亲 ene(enophilic)组分是含碳碳、碳氧和碳氮等不饱和键的化合物，不饱和键上连有吸电子基如羰基、氰基等有利于反应进行。反应机理示意如下：

X═Y: C═C, C≡C, C═O, C═N; Z═N,O,S

ene 反应的机理与 Diels-Alder 反应相似，也是经过一个六元环状过渡状态的协同反应机理。图 9.2 显示了根据前线轨道理论亲烯体的 LUMO 轨道和烯的 HOMO 轨道重叠的过渡状态。

图 9.2　ene 反应中两种反应物的 LUMO 轨道和 HOMO 轨道的互相作用

ene 反应中断裂的三个键中有一个是 σ 键，与 Diels-Alder 反应相比，ene 反应需要较高的活化能，因此 ene 反应一般要在较高温度进行。例如：

亚胺和羰基化合物作为亲烯组分在路易酸催化下起 ene 反应（hetero-ene 反应），由于路易斯酸与亲烯体配位，降低了亲烯体的 LUMO 轨道和烯的 HOMO 轨道之间的能量差，反应可在较低温度下进行。如下所示：

1,6-二烯和 1,7-二烯易起分子内 ene 反应，反应经过内型(endo)的环状过渡状态，分别生成五元或六元环的顺式非对映异构体。如下所示：

在手性路易酸催化剂存在下，可以实现不对称 ene 反应。例如：

零价钯也可以催化 ene 反应(Metallo-ene 反应)，它是一种新的有效的成环方法。例如：

问题 9.9　写出下列反应的产物：

(1) $(H_3C)_2C=CH_2 + HC\equiv CCO_2CH_3 \xrightarrow[25\ ℃]{AlCl_3}$

(2) 1-环己烯基-$CHCH_2CH_2CH=CH_2$（CH_3） $\xrightarrow{\triangle}$

(3) $(C_2H_5)_2C=CH_2 + O=CHCOOC(CH_3)_3 \xrightarrow{(i\text{-}PrO)_2TiCl_2}$

9.3.7　不对称 Cope 重排和 Claisen 重排

Cope 重排和 Claisen 重排都是［3,3］σ-迁移重排反应，其反应产物的立体结构受“类椅式”(chair-like)环状过渡状态的严格控制，因此常能获得一定构型的立体异构产物。例如，手性化合物（*R*)-3-甲基-3-苯基-1,5（*E*)-庚二烯 **16** 的 Cope 重排反应，在过渡状态 **17** 中，体积较大的苯基占据平伏键位置，比过渡状态 **18** 稳定，因此，*S*-构型的 *E*-异构体是主要产物。反应式如下：

同样，Claisen 重排反应也按相同的原理得到相应的立体异构产物。例如：

(*syn* 98%; *ee* 91%)

(*de* 99%)

利用手性辅基和手性催化剂可获得高立体选择性的重排产物。例如：

(产率：65%；*ee* 96%)

(产率：75%；*ee* >97%)

L_2^*BBr = …… Ar=3,5-双(三氟甲基)苯基

(*anti* 98%; *de* 94%)

9.4 羰基化合物的立体选择性反应

羰基化合物的立体选择性反应主要包括羰基的亲核加成反应、不对称醇醛缩合反应、不对称共轭加成反应以及烯醇盐的烃化反应等。

9.4.1 羰基化合物的不对称亲核加成反应

使用手性底物、手性试剂、手性催化剂可以在羰基上进行立体选择性亲核加成反应。

1. 使用手性底物

含 α-手性碳的醛酮起亲核加成反应的立体选择性可以用 Cram 规则或 Felkin 规则预测。Cram 规则认为羰基氧与最大基团（R_L）之间的斥力最大，它们处于反式共平面状态，因而亲核试剂将从最小基团（R_S）一边进攻羰基。Cram 规则不能准确描述反应的过渡状态，但提供了一个实用的预测主要产物的方法。

Felkin 规则认为在反应的过渡状态中，基团 R 和亲核试剂与 α-碳上的基团（R_L、R_M、R_S）之间的斥力大于羰基氧原子与基团 R_L、R_M、R_S 之间的斥力，因此导致主要产物的构象是 **19** 而不是 **20**。

Cram模型

Felkin模型

19　　**20**

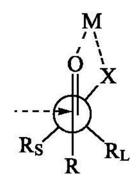
Felkin 规则和 Cram 规则预测的主要产物是相同的。例如：

(1) CH_3MgCl (2) H_2O　　(4:1)

$LiAlH_4$

R	
Ph	>4:1
$(CH_3)_2CH$	5.0:1
$(CH_3)_3C$	[4.9(35 ℃)~499(−70 ℃)]:1

当醛酮的 α-碳上连有一个含杂原子（O、N 等）的基团时，上述 Cram 规则和 Felkin 规则不适用。由于金属同时与该杂原子和羰基氧原子配位形成螯合环，羰基和杂原子基团处于顺式共平面位置。这种模型称作 Cram 螯合（环状）模型，也称作 Cram 规则二。



Cram 螯合(环状)模型

例如，α-羟基酮用硼氢化锌或氢化锂铝还原时，负氢从螯合环位阻较小的一边加到羰基碳原子上生成 anti 产物：

反应式如下：

$Zn(BH_4)_2$，乙醚，0 ℃；产物：anti + syn

R^1	R^2	$Zn(BH_4)_2$ *anti:syn*	$LiAlH_4$ *anti:syn*
CH_3	Ph	90:10	87:13
Ph	CH_3	98:2	80:20

格利雅试剂等亲核试剂与 α-位有杂原子的羰基化合物亲核加成时，亲核试剂从螯合环位阻较小的一边进攻。例如：

醛酮、羧酸酯的 β-碳上连有含杂原子(O、N 等)的基团时，该杂原子和羰基氧原子与金属配位也形成螯合环，按 Cram 规则二，亲核试剂从位阻小的一面加到羰基碳上。如下所示：

(76∶24)

β-羟基酮在二乙基甲氧基硼和硼氢化钠存在下，通过硼原子与羰基和羟基氧原子螯合的环状过渡状态还原为 syn-1,3-二醇。如下所示：

这一反应已成功地用于药物阿伐他汀(atorvastatin)关键中间体的工业化合成中。反应式如下：

问题 9.10　用 Cram 规则或 Felkin 规则给下述反应作出合理解释：

主产物　　副产物

问题 9.11　醇 C 和醇 D 分别由酮 A 和酮 B 与格利雅试剂反应得到。解释这些反应的立体选择性：

2. 使用手性试剂

手性硼试剂是不对称还原羰基的重要试剂。例如，前面已介绍的（R）-Alpine-Borane®和（S）-Alpine-Borane®。含脯氨醇结构的手性硼试剂也能高选择性地还原羰基。例如：

(1) $BH_3 \cdot DMS$ (2) MeOH H_2O (cat) (*de* 91%)

$BH_3 \cdot DMS$ (cat) (*de* 90%)

这个反应的立体选择性源于类椅式的环状过渡状态，最有利的构型排列是大的取代基位于平伏键而较小的取代基处于直立键。例如：

R_L R_S + $BH_3 \cdot DMS$ + (cat)

过渡状态

含手性联萘酚结构单元的氢化锂铝[（R）-和（S）-BINAL-H]是另一类高选择性还原羰基的手性试剂。例如：

(1) (S)-BINAL-H (2) MOMCl (*ee* 93%)

(S)-BINAL-H =

这个反应也通过一个环状类椅式的过渡状态，较小的取代基处于垂直键，较大的取代基处于平伏键。

(R=Me 或 Et)

过渡状态

3. 使用手性催化剂

醛酮的羰基的不对称催化氢化近十几年来已取得长足进展，尤其是采用手性钌配合物 BINAP-$RuCl_2$ 为催化剂还原 β-酮酸酯、γ-酮酸酯及二酮，具有高度的对映选择性。具有对映选择性的原因主要是金属钌与酮羰基和邻近的杂原子同时螯合。例如：

(S)-BINAP-$RuCl_2$, H_2　(产率：87%；*ee* 96%)

二烃基锌比烃基锂和格利雅试剂的活性小，在催化量的手性氨基醇或手性二胺存在下，二烃基锌与醛的亲核加成有较高的立体选择性。例如：

$(n\text{-Bu})_2Zn$, (1*S*, 2*R*)-DBNE　(*ee* 92%)

(1*S*, 2*R*)-DBNE =

+ $ZnPh_2$　室温, $CH_3C_6H_5$　(产率: 90%；*ee* 91%)

许多生物活性的天然产物中都含有季碳原子，因而这一反应对不对称合成叔醇具有实用价值。

以手性配体和异丙氧基钛的配合物为催化剂，能不对称合成氰醇。例如：

$H_3C-C(=O)-C_6H_4-CHO \xrightarrow{\text{Ti催化剂, TMSCN}} H_3C-C(=O)-C_6H_4-CH(OH)CN$ (*ee* 91%)

9.4.2 Roush 不对称烯丙基化反应

烯丙基硼化合物如烯丙基-9-BBN 和醛羰基亲核加成生成烃氧基硼化合物，后者直接水解生成 β,γ-不饱和醇。反应通过一个环状过渡态。硼原子和羰基氧配位，提高了羰基碳的亲电性，同时削弱了 C—B 键。如下所示：

这一反应具有很高的顺/反(*syn*/*anti*)非对映体选择性。在反应的过渡状态中，由于醛的烃基处于平伏键位置，因而烯丙基中碳碳双键为 *E* 构型时得到反式(*anti*)产物，*Z* 构型时得到顺式(*syn*)产物。这一反应称作 Roush 不对称烯丙基化（asymmetric allylation）反应。如下所示：

anti 外消旋体

syn 外消旋体

例如：

(1) EtCHO (2) NaOH(aq) → *anti* 外消旋体

(1) EtCHO (2) NaOH(aq) → *syn* 外消旋体

如果使用手性硼试剂，就可能得到对映选择性产物，即 *syn* 或 *anti* 式异构体中的某一种单一的对映体。例如：

(1) EtCHO; (2) NaOH(aq)　(*ee* 92%)

(1) EtCHO; (2) NaOH(aq)　(*ee* 92%)

$(H_3C)_2HCO_2C$ … + $PhCH_2O$ … CHO → $PhCH_2O$ … (*ee* 93%)

问题 9.12　写出下列反应的重要产物：

(1) $(IPC)_2B$ … OCH_3 + $O{=}CHCH_2CH_2OCH_2Ph$ →

(2) … + PhCHO →

(3) $(IPC)_2BH_2C$ … Ph + $O{=}CH$ … CH_3 →

烯丙式锡化合物或烯丙式硅化合物与烯丙式硼化合物相似，也可以和羰基起加成反应。但是烯丙式锡化合物或烯丙式硅化合物的烯键无论是 E 构型还是 Z 构型，得到的产物都是 *syn* 式产物。一般认为反应没有经过类椅式环状过渡状态，而是经过开链结构的过渡状态。例如：

$SnBu_3$ 或 $SnBu_3$ —RCHO, $BF_3\cdot Et_2O$→

H_3CO … + … $SnBu_3$ —$BF_3\cdot Et_2O$→ H_3CO …

… + … $SiMe_3$ —$TiCl_4$→ … (*de* 90%)

9.4.3 羰基化合物的不对称 α-烃化

羰基化合物的烯醇盐的烯键有 Z 和 E 两种可能的构型。当没有手性因素存在时，无论何种构型烯醇盐的烃化都只能得到外消旋产物。反应式如下：

Z-烯醇盐　E-烯醇盐　外消旋产物

羰基化合物的烯醇盐的不对称烃化可以使用手性碱、手性底物和手性催化剂来实现。

1. 使用手性碱

常用的手性碱是手性胺的锂盐。例如：

CH_3CH_2Br (产率:45 %; *ee* 90%)

2. 使用手性底物

β-或 γ-位有杂原子 O 或 N 官能团的羰基化合物(如羟基酸酯)，在强碱(如 LDA)作用下由于环状螯合作用，与亲电试剂作用时主要生成 *anti* 产物。如下所示：

例如：

D-或 L-麻黄碱的 *N*-甲基 *N*-酰基衍生物在强碱 LDA 存在时形成环状的 *Z* 构型的烯醇锂盐，α-烃化反应主要在相反的一边(位阻较小)进行，生成立体选择性产物，水解后得到高光学纯的羧酸。这一反应称为 Myers 不对称烃化反应。例如：

(*de* 99%)　(*ee* 97%)

(产率:93%; *de* 100%)

3. 使用手性辅基

利用手性肼辅基(如 SAMP 等)能使醛酮的 α-位不对称烃化(见第 9.2.3 节)。其他亲电试剂与手性烯醇盐作用也生成手性 α-取代产物。例如：

4. 使用手性催化剂

例如，用手性生物碱催化芳酮的 α-烃化。反应式如下：

(产率:98 %; *ee* 94 %)

HO　H　$N^{\oplus}$　$Cl^{\ominus}$　N　CF_3

21

9.4.4　醇醛缩合反应的立体化学

1. 烯醇盐的构型

烯醇盐的构型对醇醛缩合反应的立体化学有重要影响，因此首先介绍获得一定构型的烯醇盐的方法。

1)烯醇锂盐

在动力学控制条件下［强碱(如 LDA)、低温、较短反应时间］，具有较大取代基的酮烯醇锂盐主要是 Z 构型的。如下所示：

$$H_3CH_2C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-R \xrightarrow[\text{THF}, -78\ ℃]{\text{LDA}} E + Z$$

R	E	Z
$-CH_2CH_3$	70%	30%
$-CH(CH_3)_2$	40%	60%
$-C(CH_3)_3$	2%	98%
$-NEt_2$	3%	97%
$-OCH_3$	95%	5%
$-O$-(2,6-$(H_3C)_2C_6H_3$)	2%	98%

形成 Z/E 构型的相对比例可以用下式解释：

$MeH_2C-CO-R$　Pr^i　N　Li　O　H　Me　R　OLi　E　Z

当 R 为较大取代基时［如—$C(CH_3)_3$、—NEt_2、—OCH_3 等］，它们与处于平伏键位置的甲基有较大的斥力，迫使甲基转变成直立键，这样形成的烯醇盐为 *Z* 构型(注意按照次序规则，—OR 优先于—OLi，因此对于酯而言，这里的 *Z* 构型实际上应为 *E* 构型)。

2)烯醇硅醚

烯醇硅醚由烯醇盐与氯化三烃基硅烷(如 TMSCl)反应得到。烯醇硅醚的构型取决于烯醇盐的构型。如下所示：

(1) LDA,THF; (2) TMSCl

R	*E*	*Z*
$—CH_2CH_3$	70%	30%
$—C(CH_3)_3$	2%	98%
$—OCH_2CH_3$	94%	6%
—O-(2,6-二甲基苯基)(H_3C, H_3C)	2%	98%

由于溶剂对烯醇盐的 *Z*/*E* 构型的比例有很大的影响，因此在不同溶剂中可得到相应比例的不同构型的烯醇醚。例如，一般的酯在动力学条件下 THF 溶剂中，一般形成(*E*)-烯醇酯，而在非质子性极性溶剂 HMPA 中，却主要形成(*Z*)-烯醇酯。反应式如下：

(1) LDA,THF; (2) TMSCl

	(*E*)-烯醇酯	(*Z*)-烯醇酯
THF	94%	6%
HMPA	18%	82%

3)烯醇硼盐

烯醇硼盐一般可用下列方法制备。

二烃基硼与 α,β-不饱和羰基化合物共轭加成主要生成 *Z* 构型的烯醇硼盐。如下所示：

R_2BH

酮或酯在位阻较大的叔胺存在下，与三氟甲磺酸二烃基硼酯反应生成的产物主要是 Z 构型。例如：

$$\mathrm{R{-}\overset{O}{\overset{\|}{C}}{-}CH_2CH_3} \xrightarrow[(i\text{-}Pr)_2NEt]{L_2BOSO_2CF_3} \text{(Z)-}\mathrm{L_2BO(R)C{=}CH(CH_3)}$$

卤硼烷(如 9-BBN-Br)与烯醇硅醚(不管 Z 还是 E 构型)作用一般得到 Z 构型产物。如下所示：

OTMS —9-BBN-Br→ OBBN ←9-BBN-Br— OTMS

2. 醇醛缩合反应的非对映选择性

醇醛缩合反应能生成四种非对映异构体。反应通式如下：

$$\mathrm{R^1CHO} + \mathrm{RCH_2COR^2} \longrightarrow$$ 四种非对映异构体（顺式、反式）

醇醛缩合反应的非对映选择性，即 *syn*/*anti* 产物的比例主要取决于烯醇盐的构型。一般说来，在动力学控制条件下，(Z)-烯醇盐的醇醛缩合得到 *syn* 产物，(E)-烯醇盐得到 *anti* 产物。反应通式如下：

$\mathrm{R^1CHO}$ + (Z)-构型 烯醇锂（OLi, $\mathrm{R^2}$, R）→ *syn*

$\mathrm{R^1CHO}$ + (E)-构型 烯醇锂（OLi, $\mathrm{R^2}$, R）→ *anti*

醇醛缩合反应的立体化学可以用下面的类椅式的环状过渡状态来说明，锂离子同时与羰基氧和烯醇盐氧负离子配位，$\mathrm{R^1}$、$\mathrm{R^2}$ 在同侧直立键时是不利的过渡状态。如下所示：

例如：

(Z)-构型　　PhCHO，−72 ℃　　(产率：78%；syn：98%)

问题 9.13　(E)-烯醇盐和苯甲醛起醇醛缩合反应主要产物是反式产物，为什么？

环酮的烯醇盐的构型必定是 E 构型，在动力学控制条件下其醇醛缩合主要得到反式产物。例如：

LDA,THF，−70 ℃　　PhCHO　　反式：84%(外消旋体)

烯醇硼盐起醇醛缩合反应的立体化学类似于烯醇锂盐。但由于 B—O 键的键长比 Li—O 键短，硼原子参与的过渡状态更紧密，立体因素影响更大，因此立体选择性优于烯醇锂盐。例如：

$(C_4H_9)_2BOTf$, $EtN(i\text{-}Pr)_2$, −78 ℃; $OB(C_4H_9)_2$; PhCHO; OH, O, Ph, CH_3; +

Z:97%　　*syn*:97%

烯醇钛盐、锡盐、锆盐等起醇醛缩合反应的非对映选择性类似烯醇锂盐，但立体选择性优于后者。例如：

$TiCl_4$, $EtN(i\text{-}Pr)_2$; $OTiCl_3$; $(CH_3)_2CHCHO$; O, OH, CH_3; +

烯醇硅醚的亲核性较小，在 Lewis 酸催化下才能完成醇醛缩合反应。一般认为烯醇硅醚作为亲核试剂的醇醛缩合反应的过渡状态是开链(非环状)结构，因此不能用上面的规则预测其非对映选择性。例如，下面的 *Z* 构型的烯醇硅醚与苯甲醛起醇醛缩合反应主要产物是两种反式异构体的混合物：

PhCHO + H, $C(CH_3)_3$, H_3C, OTMS; BF_3; OH, O, Ph, $C(CH_3)_3$, CH_3; +

Z 构型　　*anti*: 95%

问题 9.14　写出下列反应的主要产物：

(1) O, CH_3; (1) LDA, (2) TMSCl

(2) Bu^t, O; (1) LDA,THF, (2) PhCHO

(3) O, SBu^t; $(C_4H_9)_2BOTf$, $EtN(i\text{-}Pr)_2$; $OB(C_4H_9)_2$, SBu^t; CHO

(4) O; (1) LDA,THF, (2) PhCHO

3. 醇醛缩合反应的对映选择性

在手性条件影响下，(*Z*)-烯醇盐参与的醇醛缩合反应主要生成两种 *syn* 产物中的一种对映体；同样，从(*E*)-烯醇盐主要生成两种 *anti* 产物中的一种对映体。这种选择性就是醇醛缩合反应的对映选择性。使用手性辅基(如 Evans 试剂)或含手性硼的烯醇盐起醇醛缩合反应一般能获得高对映选择性产物。

1)Evans 醇醛缩合反应

N-酰基 Evans 试剂形成的烯醇锂盐或硼盐主要是 *Z*-构型，与醛起醇醛缩合反应得到 *syn* 式异构体中的一种对映体。这一反应叫做 Evans 不对称醇醛缩合反应。反应式如下：

Evans 醇醛缩合反应通过最有利的类椅式过渡状态进行。反应的对映选择性来自 Evans 试剂环上取代基不同的构型的手性诱导。下式的过渡状态中，由于烯醇的背面被异丙基屏蔽，因而醛从前面进攻形成六元类椅式过渡状态。如下所示：

过渡状态

例如：

Bu　Bu

(1) BocHN　CHO　CH_3

$(C_4H_9)_2BOTf$ / $EtN(i\text{-}Pr)_2$　(2) H_2O_2, CH_3OH

OH　NHBoc　CH_3　CH_3

Bu　Bu

(1) BocHN　CHO　CH_3

$(C_4H_9)_2BOTf$ / $EtN(i\text{-}Pr)_2$　(2) H_2O_2, CH_3OH

OH　NHBoc　CH_3　CH_3

Bu　Bu

$(C_4H_9)_2BOTf$ / $EtN(i\text{-}Pr)_2$　PhCHO　Ph　OH　CH_3

KOH / CH_3OH　Ph　OH　OH　CH_3　(*ee* 85%)

OBR_2　TBSO　H　CHO　CH_3　OTBS　OH　+　CH_3　OTBS　OH

R: *n*-Bu　50 : 1

R: *c*-C_5H_{11}　100 : 1

BzO　$(C_6H_{11})_2BCl$ / $EtNMe_2$　BzO　O—$B(C_6H_{11})_2$　RCHO　BzO　R　OH　+ BzO　R　OH

(97 : 3)

2）使用手性硼试剂制备的烯醇硼盐

用手性硼试剂制备的烯醇硼盐和醛起不对称醇醛缩合反应，具有更高的对映选择性。例如：

SPh　(*S*, *S*)-R_2^*BBr / $EtN(i\text{-}Pr)_2$ / CH_2Cl_2　OBR_2^*　SPh　PhCHO　Ph　OH　SPh　*syn* : *anti* = 95 : 5 (*ee* 97 %)

反应的高选择性是由于形成如下的过渡状态：

烯醇酯从醛羰基的 *Si* 面进攻最为有利，因而导致生成的产物 *syn* 式为主。同时手性硼除了与烯醇氧共价连接外，还与醛羰基氧配位，不仅对反应起催化作用，也对反应起立体控制作用，因此导致高的对映选择性。

3)双不对称醇醛缩合反应

手性醛和手性烯醇盐起醇醛缩合反应，两个手性基团的不对称诱导作用如果一致，则有利于某一种异构体的形成(匹配对)，如果不一致，则不对称诱导作用互相抵消(错配对)。例如：

(*S*)-22　23　1.75 : 1

(*S*)-22　24　600 : 1

(*S*)-22　25　400 : 1

手性醛(S)-**22** 和非手性的烯醇硼盐 **23** 反应，非对映选择性仅 1.75∶1。同样的手性醛(S)-**22** 分别和手性烯醇硼盐 **24**、**25** 反应，非对映选择性分别达 600∶1 和 400∶1。显然后两个反应是匹配对的反应。在匹配对的双不对称醇醛缩合反应中，由于两个反应物的手性的双重诱导，所以可以得到高对映选择性产物。

4)使用手性碱试剂

用手性碱锂试剂也能进行不对称醇醛缩合反应。例如：

(产率:80%; *ee* 94%)

5)使用手性催化剂

在 Mukaiyama 醇醛缩合反应中，如果使用手性路易斯酸配合物为催化剂，能得到立体选择性产物。例如：

(产率: 86 %; *syn*:*anti* = 100∶1; *ee* 98%)

(产率: 87 %; *syn*:*anti* = 97∶3; *ee* 91%)

9.4.5　不对称共轭加成反应

α，β-不饱和羰基化合物的亲核加成可以在 β-位上生成一个新的手性中心，其立体构型的调控方法类似于羰基的 1,2-加成。例如：

(*ee* 100%)

如果共轭加成后生成的中间体烯醇盐继续和亲电试剂作用(串联共轭加成反应)，则在 α-位和 β-位碳同时生成新的手性中心。例如：

酮、酯等羰基化合物的烯醇盐在动力学控制条件下与 α,β-不饱和羰基化合物的共轭加成也同时形成两个手性中心。反应式如下：

由于反应经过螯合环状过渡状态，因此(E)-烯醇盐主要形成 *syn* 产物，(Z)-烯醇盐形成 *anti* 产物。反应式如下：

(Z)-烯醇盐　anti

(E)-烯醇盐　syn

如果将烯醇锂盐转变成烯醇钛盐，则可以提高共轭加成的立体选择性。例如：

R	R^1	R^2	*anti* : *syn*	产率/%
Et	*t*-Bu	Ph	95∶5	69
Ph	Me	Ph	97∶3	70
Ph	*t*-Bu	Ph	92∶8	85
i-Pr	*t*-Bu	Ph	97∶3	65

用手性辅基底物和手性配体路易斯酸催化等手段起共轭加成反应也可得到对映选择性产物。

问题 9.15　写出下列反应的主要产物：

(1)（OTHP 取代的丁烯内酯，试剂：CH_2=C(OLi)(OBu^t)）→

(2) Men–S(O)–环戊烯酮　(1) RMgCl,$ZnCl_2$　(2) Al/Hg →

(3) H_3CCH=C($O^{\ominus}Li^{\oplus}$)OC_2H_5 + H_3CCH=CH$CO_2C_2H_5$ →

9.5　手性有机小分子催化的不对称合成

手性有机小分子催化不对称合成始于 20 世纪 70 年代，Hajios 和 Parrish 独立研究发现 2-烃基-1,3-环二酮与 α,β-不饱和酮起 Michael 加成反应生成的三酮产物在手性脯氨酸催化诱导下可生成立体选择性环化产物。这一不对称 Robinson 成环反应称为 Hajios-Parrish 反应。反应通式如下：

R^1-环二酮 (n=1,2) + R^2 取代乙烯基酮 —Michael加成→ 三酮 —(*S*)-脯氨酸, TsOH→ 羟基酮 —△→ 烯酮 *ee* > 90%

例如，甲基乙烯基酮和 2-甲基环戊酮起 Michael 加成反应生成三酮，三酮和（S）-（一）-脯氨酸通过两个氢键形成刚性构象的三环过渡状态，脯氨酸骨架和甲基处在反式位置，因而新的碳碳键在甲基相反的一边生成，得到顺式稠合的双环羟基二酮，后者经共沸脱水得到产物。反应机理如下：

Michael加成
(87.6%)
(S)-脯氨酸
TsOH
(产率: 70.2%; *ee* 93.4%)

近十年来，手性有机小分子催化不对称合成迅速发展，主要的手性有机小分子催化剂有氨基酸及其衍生物、小肽、糖类及其衍生物、生物碱、手性联萘酚衍生物等。催化的不对称反应的范围也迅速扩展，不对称羟醛缩合、不对称 Michael 加成、不对称 Baylis-Hillman 反应、不对称 Mannich 反应、不对称环氧化反应、不对称环加成以及醛酮的不对称 α-烃化、不对称 α-胺化、不对称 α-卤化等反应都可以用手性有机小分子进行催化。常见的有以下几种。

1. 手性有机小分子催化 Aldol 缩合反应

21 世纪初，List 和 Barbs III 发现丙酮和芳醛在脯氨酸催化下可得到对映异构体产物。例如：

DMSO, r t
(产率:68%; *ee* 78%)

反应机理为：脯氨酸的氨基与丙酮缩合脱水形成烯胺，羧基质子活化醛羰基。反应通过类椅式六元环状过渡状态完成烯胺对羰基 *Re* 面的亲核进攻。脯氨酸的手性骨架控制了产物的立体构型。如下所示：

Re 面进攻

用脯氨酸催化已实现醛与羟基丙酮衍生物、醛与醛之间的不对称羟醛缩合，得到 *anti* 式立体构型产物。例如：

(*anti* : *syn* =20:1; *ee* 99%)

(*anti* : *syn* =14:1; *ee* 99%; 产率: 87%)

(*anti*: *syn* = 100 : 1; *ee* 99.5%; 产率: 76%)

(*de* 99%; *ee* 98%; 产率: 75%)

用脯氨酸催化醛与醛之间的不对称羟醛缩合反应已成功应用于六碳糖和一些天然产物的合成中。例如：

(*dr* 97:3; *ee* 95%; 产率:97%)

反应第一步是硅醚保护的羟基乙醛在 L-脯氨酸催化下得到 *anti* 式的三羟基丁醛。反应第二步是后者与乙酰烯醇硅醚在 Lewis 酸催化下起 Mukaiyama 羟醛缩合反应，得到高立体选择性的六碳糖。

2. 手性有机小分子催化 Mannich 反应

用 L-脯氨酸催化羟醛缩合反应得到 *anti* 式主要产物。但用 L-脯氨酸催化 Mannich 反应，却得到 *syn* 式主要产物。例如：

(*dr* 138:1; *ee* 99%; 产率:65%~90%)

3. Shi 不对称环氧化反应

Shi 等发现果糖衍生物为催化剂，过硫酸氢钾($KHSO_5$)或 H_2O_2 为氧化剂可以对映选择性地实现孤立烯键的环氧化。这一反应叫做 Shi 不对称环氧化(Shi asymmetric epoxidation)反应。在 Jacobsen 不对称环氧化反应中，(*Z*)-1,2-二取代的烯键有良好的不对称环氧化效果，而对于 Shi 不对称环氧化反应，(*E*)-1,2-二取代和三取代的烯键有良好的不对称环氧化效果。因此 Shi 不对称环氧化反应和 Jacobsen 不对称环氧化反应互为补充。反应通式如下：

由D-果糖制备的Shi催化剂(D-S)　　由L-果糖制备的Shi催化剂(L-S)

例如：

(*ee* 95%; 产率:73%)

(*ee* 91%; 产率: 69%)

在 Shi 不对称环氧化反应中，$KHSO_5$ 或 H_2O_2 将果糖的羰基转变为双环氧乙烷衍生物，由于果糖的立体控制，双环氧乙烷只能在烯键的一面进攻。反应机理如下：

控制反应的 pH 为 10 左右，主要是为了抑制催化剂的 Baeyer-Villiger 氧化。Baeyer-Villiger 氧化的反应式如下：

Shi 不对称环氧化反应已成功应用于天然产物的合成中。例如，在天然产物 glabrescol 的合成中，利用 Shi 不对称环氧化反应一步导入四个手性环氧基，生成八个手性中心。反应式如下：

D-S,KHSO$_5$
MeCN, pH=10.5
(66%)

CAS
甲苯, 0 ℃
(31%)

glabrescol

9.6　动力学拆分

当外消旋混合物中的两个对映异构体的反应速率不同时，会发生动力学拆分(kinetic resolution)。如下所示：

$$S' \xleftarrow[k_S]{\text{慢}} S+R \xrightarrow[k_R]{\text{快}} R'$$

外消旋混合物　$k_R > k_S$

动力学拆分时，产物的 *ee* 值随着反应的进行而降低，而起始原料的 *ee* 值却随着反应的进行而增加。但如果反应进行到底，即转化率为 100%，则产物仍然是外消旋的。因此理想的情况是只有一种对映体反应，当转化率为 50% 时，得到 50% 产物和 50% 原料的混合物，此时两者的 *ee* 值都为 100%。例如，外消旋的叔丁基环己酮在手性碱作用下的动力学拆分，转化率为 50% 左右时，产物和原料的 *ee* 值分别为 94% 和 90%。反应式如下：

R_2^*NLi, TMSCl

产率	45%	51%
ee	90%	94%

R_2^*NLi =

外消旋的末端环氧化物在手性 Salen-Co 配合物催化下水解，当转化率为 50% 左右时，可得到 *ee* 值为 99% 的开环二醇产物和未开环的环氧化物。这一反应叫做 Jacobsen 水解动力学拆分(Jacobsen hydrolytic kinetic resolution)反应。反应式如下：

例如：

当不对称反应和动力学拆分同时进行时，能产生多个手性中心的高立体选择性产物。例如：

在这一反应中，(＋)-DIPT 存在时，*S*-构型烯丙醇的环氧化在位阻较小的一边进行，而 *R*-构型烯丙醇则在位阻较大的一边进行，因而两者的环氧化速率不同，不对称反应和动力学拆分同时发生。

两步串联的不对称反应和连续动力学拆分同时进行，常得到 *ee* 值非常高的产物。例如：

(+)-DIPI
Bu^tOOH
$Ti(OPr^i)_4$

9.7　生物酶催化的不对称合成

生物酶是手性催化剂，催化有机反应有很高的化学选择性、区域选择性和立体选择性，反应条件温和并且环境友好。酶催化不对称合成可以使用无细胞的游离酶，也可以使用微生物体系(如含有酶的细胞)。酶通常可以分为六类。①连接酶，催化碳碳键、碳氮键等的形成，如醛缩酶。②水解酶，催化裂解肽键、酯键及糖苷键，如猪肝酯酶、胰凝乳蛋白酶。③氧化还原酶，催化氧化还原反应的酶，最代表性的是面包师用的酵母，可以还原羰基为羟基。④裂解酶，催化碳碳、碳氮、碳氧双键的加成及其逆反应。⑤异构酶，催化分子的构型异构或分子重排，如葡萄糖异构酶。⑥转移酶，催化酰基、磷酸基、羧基等转移的酶。因此生物酶也可在生物体外催化碳碳键形成、氧化还原反应、水解反应、重排反应、动力学手性拆分等各类有机反应。例如：

(1) 不对称醇醛缩合反应。

RAMA
羟醛缩合

RNMA=兔肌肉醛缩酶(rabbit muscle aldolas)

(2) 选择性水解反应。

PLE
pH = 7.2
(产率:93 %; *ee* 97%)

PLE=猪肝酯酶

(3) 羰基的不对称还原反应。

HLADH
NADPH, EtOH
(产率:89%; *de* 100%)

HLADH=马肝脱氢酶

（4）烯丙醇和 α,β-不饱和羰基化合物的还原反应。

牻牛儿醇 —面包酵母→ (R)-香茅醇 (ee 97%)

H_3C…（Cl）…CH_3 —面包酵母→ … —面包酵母→ … (ee 98%)

（5）动力学拆分。

萘普生是非甾体消炎药，(S)-对映体的药理活性远大于(R)-对映体。利用假丝酵母脂肪酶水解外消旋的萘普生酯，水解的同时伴随动力学拆分得到光学纯度很高的(S)-萘普生。反应式如下：

外消旋体　CCL=假丝酵母脂肪酶　(S)-萘普生(ee 98%)

内消旋的 MOM 保护的 2-乙基-2-羟基丙二酸二乙酯在猪肝酯酶的作用下水解，由于这种酶能识别潜手性碳上的两个酯基，从而将其中一个水解为羧酸。同时伴随发生动力学拆分，将内消旋的底物转变为手性产物。反应式如下：

Me, MOMO, COOMe, COOMe —PLE, DMSO,H_2O→ Me, MOMO, COOMe, COOH (ee 98%)

1984 年，Zaks 和 Klibanov 研究酶在非水介质中的催化反应，提出“非水酶学”的概念，认为酶体系中的水有两类：一类是与酶紧密结合的“结合水”，对酶构象的形成和保持酶的活性不可缺少。另一类是起溶剂作用的“大量水”，可以被有机溶剂替代。因此极性有机溶剂易夺取“结合水”使酶失去活性，但在含微量水的非极性有机溶剂中，由于酶保留着“结合水”，因而可以保持酶的活性。同时酶在含微量水的非极性有机溶剂中催化的有机反应可改变反应的热力学平衡向有利于合成的方向进行。例如，水解酶(蛋白水解酶和脂肪酶)是催化水解酯、内酯、酰胺、糖苷等的酶，但它们在含微量水的非极性有机介质中却催化合成酯、内酯、酰胺等。例如，2-苯基丁二酸酐在含微量水的正庚烷介质中用假丝酵

母脂肪酶选择性合成了单酯。反应式如下：

甜味剂阿斯巴甜的酶法合成已实现了工业化。其方法是用苯丙氨酸甲酯与氨基保护的天冬氨酸在有机介质中用蛋白酶催化选择性形成酰胺，然后催化氢解脱去保护基。酶法合成阿斯巴甜与传统的化学合成方法相比，避免了羧基保护，去保护等步骤，并且区域选择性好，产品易于纯化，总产率高。反应式如下：

在有机溶剂中用水解酶催化合成反应时，有时伴随动力学拆分。例如：

因此非水酶学促进了酶催化有机反应的研究，扩大了酶在有机合成中的应用。

目前酶催化有机反应已成功应用于一些手性药物和手性食品添加剂的合成中。例如，抗心绞痛药地尔硫䓬(diltiazem)分子中有两个手性中心，一般化学合成法可得到 4 种立体异构体，其中只有顺式(＋)-异构体有药效，因此传统的化学合成法需用 L-樟脑磺酸进行非对映结晶拆分。采用化学-酶法合成简化了合成路线、提高了总产率，并且减少了废弃物。

例 16　地尔硫䓬的合成。

地尔硫䓬(diltiazem)

采用脂肪酶催化动力学拆分得到(2R,3S)-对甲氧苯基-2,3-环氧丙酸甲酯和(2S,3R)-对甲氧苯基-2,3-环氧丙酸，后者在该反应条件下不稳定，迅速失去二氧化碳转变为对甲氧苯乙醛，加入亚硫酸氢钠转变为加合物沉淀，过滤即可除去。化学-酶法合成地尔硫䓬已用于工业化生产，这是酶催化合成手性药物的范例。

习　题

一、解释下列反应的立体化学结果：

(1)

R'	
R' = CH_2OCH_3	8 : 92
= Si $(CH_3)_3$	9 : 91
= Si $(CH_3)_2C(CH_3)_3$	83 : 17

(2)

$R_3Si = (C_2H_5)_2C(CH_3)Si(CH_3)_2$

(3)

二、试从原料 **A** 出发合成药物 **B**：

三、预测下列反应主要的立体异构体产物：

(1)

(2)

(3)

四、硼酸酯 **A** 和 **B** 分别与手性醛 **C** 反应得到的产物如下，试写出 **A** 和 **B** 与 **C** 的对映体反应的产物：

93 : 5

14 : 85

五、写出下列反应的主要立体异构体产物：

(1)

(2)

(3)

(4) Ph B O O CHO O O

(5) O CH_3 + Et_2AlCl S O_2

(6) O (1) LDA,THF (2) PhCHO

六、以3-苯基-2-丙烯-1-醇为起始原料通过Sharpless环氧化反应合成化合物：

O Ph O Ph N H OH OCH_3

七、写出下列各步反应的试剂，并说明F步的反应过程：

O A CO_2Et B OH C O CH_2OH D HO CH_2OH E HO CH_2OTBS F $CH_3C(OEt)_3,H^{\oplus}$ EtO_2C CH_2OTBS G EtO_2C CH_2OH H EtO_2C O CH_2OH

八、试分析以下反应并回答问题：

O_2N OCH_3 CHO OCH_3 + O N O O H_3C Ph Et_2BOTf Et_3N O_2N OCH_3 OCH_3 O O N O H_3C OCH_3 H_3C Ph (1) $NaOCH_3$ (2) Me_2SO_4

O_2N OCH_3 OCH_3 O OCH_3 CH_3 OCH_3

（1）为什么得到 *syn* 式产物？

（2）手性辅基起什么作用？

（3）试合成其对映体。

九、试用两种不同的方法合成紫杉醇侧链：

（提示：用 AE、AD、AA 反应或不对称醇醛缩合反应。）

十、写出下列各步的反应试剂，并说明第 1 步和第 4 步反应的立体化学：

（提示：第（1）步为 Sharpless 环氧化反应，有不对称诱导作用的动力学拆分；第（4）步用 Cram 规则说明）

十一、说明下面分子内 Diels-Alder 反应形成两个立体异构产物的原因：

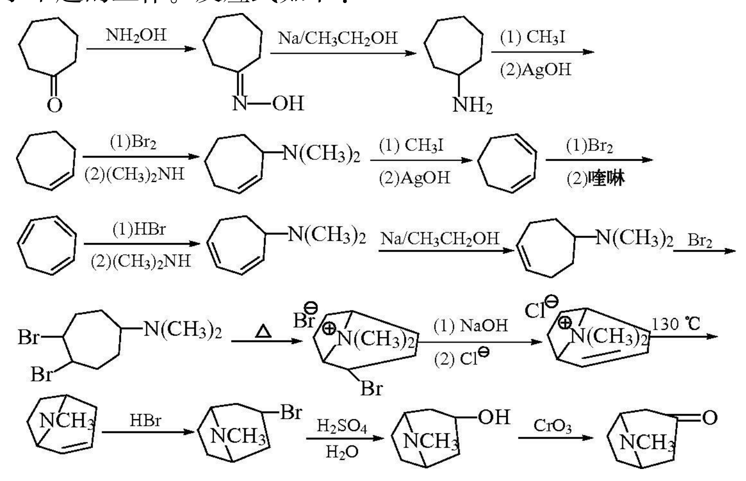
65 : 35

第 10 章　有机合成设计

10.1　合成设计的重要性

有机合成的基本任务是从基础有机化学工业得到的基本原料出发，合成结构较复杂的精细有机化合物。精细有机化合物主要是指天然产物、药物、农药、染料、香料、光电材料和其他有机功能材料。它们的合成步骤较多，难度较大，需要有一条合理简捷的合成路线。一个良好的合成路线应该是步骤少，产率高，中间产物和最终产物都易于提纯，并且原料易得、价格便宜。因此在合成之前必须进行合成路线的设计。合成设计的重要性可以用下面的例子说明。

诺贝尔奖获得者 Willstätter 在 1896 年推出了一条颠茄酮合成路线。但是步骤太多，总产率只有 0.75%。不过，在 19 世纪末，能够合成出这样复杂的化合物已经是了不起的工作。反应式如下：



21 年后，Robinson(1947 年诺贝尔奖获得者)于 1917 年设计出另一条颠茄酮合成路线，仅用了 3 步，既合理，又简捷，总产率达 90%。可见有机合成设计多么重要。反应式如下：

CHO / CHO ＋ H₂N—CH₃ ＋ $H_2C(CO_2^{\ominus})C{=}O\,CH_2(CO_2^{\ominus})$ —(pH=5, $-H_2O$, Mannich 反应)→ NCH₃ 双环（$CO_2^{\ominus}$, =O, $CO_2^{\ominus}$）—($H^{\oplus}$)→ NCH₃ 双环（CO_2H, =O, CO_2H）—(Δ, $-CO_2$)→ NCH₃ 双环酮（=O）

有机化合物的结构包括碳架、官能团的种类和位置以及分子的构型，因而在拟订目标分子(target molecule，TM)的合成路线时必须综合运用学到的有机化学的所有知识。结构比较复杂的化合物的合成路线的推导一般从目标分子开始，通过对化学键合理的逆向切断和官能团的逆向互换，逐步倒推到简单的有机原料。这一倒推过程称为逆向合成分析(retrosynthetic analysis)。逆向合成分析原理是科里(E J Corey)在 1967 年提出来的，后来他又发展了计算机辅助合成设计。科里的贡献为有机合成设计的发展奠定了重要基础。科里获得了 1990 年诺贝尔化学奖。

10.2　逆向合成分析

本章以例题的形式由浅入深、从简单到复杂介绍逆向合成分析方法和合成路线设计。

10.2.1　合成子和合成等价物(等价试剂)

例 1　设计合成化合物：

$$C_6H_5 \overset{a}{\wr}\!-\!CH_2 \overset{b}{\wr}\!-\!CH(COOC_2H_5)_2$$

分析：

$$C_6H_5-CH_2\overset{b}{\wr}-CH(COOC_2H_5)_2 \xRightarrow{dis} \underset{(C_6H_5CH_2Br)}{C_6H_5\overset{\oplus}{C}H_2} + \underset{(CH_2(COOC_2H_5)_2)}{^{\ominus}CH(COOC_2H_5)_2}$$

式中曲线表示逆向切断(disconnection，简写作 dis)，这是一个共价键形成的逆过程。切断前后结构的变化称为“变换”(transform)，逆向变换用⇒表示。共价键被切断后得到两种结构片断，它们被称为合成子(synthon)，与合成子相当的试剂和原料称为合成子的合成等价物(等价试剂)。例 1 中目标分子在 b 处逆向切断后得到合成子 $C_6H_5\overset{\oplus}{C}H_2$ 和 $^{\ominus}CH(COOC_2H_5)_2$，其合成等价物是苄溴和丙二酸二乙酯。为什么在 b 处切断而不在 a 处切断呢？因为在 b 处切断具有合理的反应机理。遵循合理的反应机理是逆向切断时应该考虑的基本原则。因此目标分子的合成途径是

$$CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow[(2)\ PhCH_2Br]{(1)\ C_2H_5ONa} PhH_2C-CH(COOC_2H_5)_2$$

有机反应按共价键破裂方式可分为离子型反应、自由基反应和周环反应三类，因此共价键被逆向切断时，产生的合成子也分为三类：离子型合成子、自由基型合成子、周环反应所需的中性分子合成子。

1. 离子型合成子

例 1 中目标分子切断后的两个碎片为离子型合成子。各种不同形式的碳正离子和潜在的碳正离子都是亲电性合成子(a-合成子)，它们的合成等价物主要包括卤代烃、磺酸酯、烃氧基膦鎓盐(alkoxyphosphonium)、醛酮、羧酸衍生物、α，β-不饱和羰基化合物、α-卤代羰基化合物、环氧化合物等。各种不同形式的碳负离子和潜在的碳负离子都是亲核性合成子(d-合成子)，它们的合成等价物主要包括格利雅试剂、二烃基铜锂、有机锂试剂、有机锌试剂、炔化钠、氰化钠、维悌希试剂、硅叶立德、硫叶立德、脂肪族硝基化合物、活性亚甲基化合物、烯胺、醛酮和羧酸衍生物的烯醇盐或烯醇硅醚等。

2. 自由基型合成子

逆向切断自由基反应形成的共价键得到的合成子为自由基型合成子。

例 2

[(1) $C_6H_5CH_3$, Mg; (2) $H_3O^{\oplus}$]

目标分子是对称的邻二叔醇。将接有羟基的两个碳原子之间的碳碳键逆向切断为两个等同的自由基型合成子，其合成等价物为环戊酮。在进行逆向分析时，可在合成子或合成等价物的下面标出正向反应的条件。

合成：

3. 中性分子合成子

在周环反应中，逆向切断时形成的合成子是中性分子，即合成子就是其合成等价物。例如 Diels-Alder 反应的合成子就是二烯体和亲二烯体。

例 3

合成子＝合成等价物

必须指出合成子是一个抽象化的概念性名词，它不同于实际的分子、离子和自由基。在逆向合成分析中的合成子可能是实际存在的合成等价物分子，可能是不稳定的瞬时的活性中间体碳正离子、碳负离子和自由基，也可能并不存在。例如，下例中切断后的合成子是 α,β-不饱和羰基化合物和乙酰负离子：

而乙酰负离子实际上不可能存在。但在逆向合成分析中它仍是一个有用的合成子，它的合成等价物是实际存在的(见 10.3)。

10.2.2　逆向切断、逆向连接和逆向重排

1. 逆向切断

如例 1、例 2 和例 3 中所示，逆向切断就是用切断适当的化学键的方法将目标分子拆分成各种类型的合成子的过程。切断不是随意的，它必须遵循以下三个基本原则：

(1)应具有合理的反应机理和形成合理的合成子。

(2)应力求使合成最大限度的简化。

(3)应形成易于得到、价格便宜的合成等价物。

例 4　设计合成化合物：

分析：

两种逆向切断都有合理的反应机理并有合理的合成子，但是第二种切断后的合成等价物比第一种的简单，因此第二种切断较优越。

合成：

(1) Br_2, $h\nu$; (2) Mg, THF; (1) CH_3COCH_3; (2) $H^{\oplus}$, H_2O

2. 逆向连接

将目标分子中两个适当的碳原子用新的化学键连接起来称为逆向连接(connection，简写作 con)。这种变换是氧化断裂等反应的逆过程。

例 5　设计合成化合物：

分析：

con　dis

[(1) O_3; (2) Zn, H_2O]

通过逆向连接将目标分子变换成环己烯衍生物，然后逆向切断成二烯体和亲二烯体。

合成：

(1) O_3; (2) Zn, H_2O

3. 逆向重排

将目标分子的碳架拆开进行合理的重新组装称为逆向重排(rearrangement，简写作 rearr)。这种变换是重排反应的逆过程。

例 6　设计合成化合物：

分析：

rearr

这是一个季碳酮，应由邻二叔醇(例 2)经频哪醇重排反应得到。

合成：

10.2.3　逆向官能团变换

在逆向合成分析中，只变更官能团的种类或位置而不改变碳架的变换称为逆向官能团变换。逆向官能团变换主要包括逆向官能团的互换(functional group interconversion，FGI)和逆向官能团添加(functional group addition，FGA)。官能团变换的目的是：①为了便于作逆向切断、逆向连接和逆向重排等变换，将目标分子上原有不合适的官能团变换成合适的官能团，或者添加必需的官能团。②为了提高区域选择性或立体选择性，在碳架适当的位置添加致活、导向、阻断等基团。

例 7　设计合成化合物：

分析：在环与链的连接处逆向切断一般可以获得良好的逆向切断。羟基的 β-碳上直接烃化是很困难的，因而先将羟基逆向变换为羰基。羰基的 α-碳上直接烃化需在很强的碱(如 LDA)和低温(−78 ℃)条件下进行，因此将羰基逆向变换为亚胺盐，然后再切断，其正向合成是烯胺的烃化。或者在羰基旁 α-碳原子上添加致活基—$COOC_2H_5$后切断。添加的致活基—$COOC_2H_5$在烃化后可通过水解、酸化脱羧除去。即

合成：

10.3　离子型合成子的分类、组合和极性转换

在大多数形成碳碳键的有机反应中，反应物是有极性的，亲核性碳(电子给予体，donor，简写为 d)和亲电性碳(电子接受体，acceptor，简写为 a)相结合形成碳碳键。因此有必要对离子型合成子进行进一步讨论。

10.3.1　离子型合成子的分类

有机化合物结构式的一般式如下：

其中 FG 表示官能团；X^0 表示 Mg、Li 等金属原子或卤素或以单键与 C^1 相连的 S、O 等杂原子。按照反应中心碳原子的性质(d 或 a)和它与官能团的相对位置，可将离子型合成子分类如下：

d^0，a^0 合成子：烃基合成子(包括以单键与金属、卤素、S、O 等杂原子相连的烃基)

d^1，a^1 合成子：C^1 为反应中心

d^2，a^2 合成子：C^2 为反应中心

d^3，a^3 合成子：C^3 为反应中心

d^4，a^4 合成子：C^4 为反应中心

d^5，a^5 合成子：C^5 为反应中心

常见的亲电性合成子和合成等价物如表 10.1 所示。

表 10.1　常见的 a 合成子和合成等价物

a 合成子		合成等价物(等价试剂)
a^0	$R^{\oplus}$	RY (Y=Cl, Br, I, OTs, OMs, OT_f, N_2X)
a^0	$R^{\oplus}$	$[Ph_3\overset{\oplus}{P}—OR \longleftrightarrow Ph_3P=\overset{\oplus}{O}R]$　$\overset{\oplus}{R}\overset{\ominus}{AlCl_4}$
a^1	$R—\overset{\oplus}{C}(OH)—$	RCHO, RCOR′, RCN, RCOY (Y = X, OH, OR′, SR′, NR'_2, OCOR′)
	$R\overset{\oplus}{C}=O$	$R—\overset{\oplus}{C}O\ \overset{\ominus}{AlCl_4}$　$R—\overset{\oplus}{C}(O—POCl_2)(NMe_2)\ Cl^{\ominus}$　$R—C(OR')_3$　$R—C(OR')_2R''$
a^2	$—\overset{\oplus}{C}—C(=O)—$	$—C(Y)—C(=O)—$ (Y = Cl, Br, OTs)　$(RS)_2C=CH_2$　$RS(=O)(RS)C=CH_2$
a^2	$—\overset{\oplus}{C}—C(OH)—$	$—C(Y)—C(OH)—$　环氧化物　(Y = Cl, Br, OTs)
a^2	$—\overset{\oplus}{C}—CH_2—Y$	$—C=CH—Y$　(Y = CN, NO_2, SOR, SO_2R)
a^3	$—\overset{\oplus}{C}—CH_2—C(=O)—Y$	$—C=CH—C(=O)—Y$　(Y = H, R', OR', SR', OH, NR'_2, X)

常见的亲核性合成子和合成等价物如表 10.2 所示。

表 10.2　常见的 d 合成子和合成等价物

d 合成子		合成等价物(等价试剂)
d^0	$R^{\ominus}$	RM (M = Na, K, Li, MgX, Cu); R_2M (M = CuLi, Zn)
d^0	$\overset{\ominus}{C}\equiv C—R$	$MC\equiv C—R$ (M = Na, Li, MgX)
d^0	$H\overset{\ominus}{C}=CH—R$	$MHC=CH—R$(M = Li, MgX, $SiMe_2$)
d^1	$>\overset{\ominus}{C}—Y$	叶立德：$>\overset{\ominus}{C}—\overset{\oplus}{P}R_3$　$>\overset{\ominus}{C}—SiR_3$　$>\overset{\ominus}{C}—\overset{\oplus}{S}R_2$　$>\overset{\ominus}{C}—\overset{\oplus}{S}(=O)R_2$
d^1	$R\overset{\ominus}{C}=O$	$CH_2(SR)_2$ /碱　$RS(=O)CH_2SR$ /碱　$R_2HC—NO_2$ /碱
		$CH_2=CH—SR$ /碱　$CH_2=CH—OR$ /碱

续表

d 合成子		合成等价物(等价试剂)
d^2	$R-\overset{\ominus}{C}H-\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}-Y$	$R-CH_2-\overset{O}{\overset{\Vert}{C}}-Y$ /NaOEt (Y = H, R′, OR′, SR′, NR'_2)
		$[>C=C(-)-NR'_2 \longleftrightarrow >\overset{\ominus}{C}-C(-)=\overset{\oplus}{N}R'_2]$ (烯胺)
		$R-H_2C-C(-)=N-R$/碱　(亚胺)
d^2	$\ominus CH(X)(Y)$	$CH_2(X)(Y)$ /NaOEt X ,Y = NO_2, CN, COR, COOEt, $CONR_2$, SOR, SO_2R)
d^3	$ROOC-CH_2-\overset{\ominus}{C}H-COOR$	$ROOC-CH_2-CH_2-COOR$/碱
	$\ominus C\equiv C-COOR$	$H-C\equiv C-COOR$/碱
	$\ominus CH_2-CH=CH_2$	$CH_2=CH-CH_2-SiMe_3$　　$CH_2=CH-CH_2-SMe$

10.3.2　离子型合成子的组合

a 合成子与 d 合成子结合就形成碳碳键。组合后形成的化合物常常具有一定数目的官能团(见表 10.3)。

表 10.3　合成子的组合及其形成的化合物类型

合成子组合	化合物类型
a^0+d^0	无官能团化合物
a^0+d^1，a^0+d^2，a^0+d^3	单官能团化合物
a^1+d^0，a^2+d^0，a^3+d^0等	单官能团化合物
a^1+d^1	1,2-二官能团化合物
a^1+d^2，a^2+d^1	1,3-二官能团化合物
a^1+d^3，a^3+d^1，a^2+d^2	1,4-二官能团化合物
a^3+d^2，a^2+d^3，等	1,5-二官能团化合物

下面举例说明表 10.3 所示的合成子的组合情况。

(1) a^0+d^0，产物为无官能团化合物。例如：

$$\underset{d^0}{CH_3Li} + \underset{a^0}{(CH_3)_3SBr} \longrightarrow H_3C—CH_3 + (CH_3)_2S + LiBr$$

$$\underset{a^0}{PhCH_2Br} + \underset{d^0}{PhMgBr} \longrightarrow PhH_2C—Ph$$

（2）$a^1 + d^0$，产物为单官能团化合物。例如：

$$\underset{d^0}{CH_3CH_2MgBr} + \underset{a^1}{PhCHO} \longrightarrow Ph—CH(OH)—CH_2CH_3$$

（3）$a^1 + d^1$，产物为 1,2-二官能团化合物。例如：

$$\underset{a^1}{R—CH{=}O} + \underset{d^1}{HCN} \longrightarrow R—CH(OH)—CN \xrightarrow{\text{还原}} RHC(OH)—CH_2NH_2$$

（4）$a^1 + d^2$，产物为 1,3-二官能团化合物。例如：

$$\underset{a^1}{\text{2-呋喃基}—CHO} + \underset{d^2}{CH_3COCH_3} \xrightarrow{NaOH} \text{2-呋喃基}—CH(OH)—CH_2COCH_3 \longrightarrow \text{2-呋喃基}—CH{=}CH_2COCH_3$$

（5）$a^2 + d^2$，产物为 1,4-二官能团化合物。例如：

$$\underset{d^2}{\text{2-氧代环己基}—COOC_2H_5} + \underset{a^2}{ClCH_2COCH_3} \xrightarrow[(2)\ OH^{\ominus},H_2O\quad(3)\ H^{\oplus},\Delta]{(1)\ NaOEt} \text{2-氧代环己基}—CH_2COCH_3$$

（6）$a^3 + d^2$，产物为 1,5-二官能团化合物。例如：

$$\underset{a^3}{CH_2{=}CH—CO—CH_3} + \underset{d^2}{\text{环己酮}} \xrightarrow{NaOH} \left[H_3C—CO—CH_2CH_2—\text{(2-氧代环己基)} \right] \longrightarrow \text{八氢萘二酮}$$

10.3.3　离子型合成子的极性转换

羰基化合物的羰基碳是电正性碳，具有 a^1 合成子性质；在酸性或碱性催化剂存在下，羰基化合物作为烯醇式或烯醇盐参与反应，它们具有 d^2 合成子性质；α,β-不饱和羰基化合物的 β-碳是电正性碳，具有 a^3 合成子性质，与亲核试剂起 Michael 加成反应生成 1,5-二官能团化合物。这些反应模式认为是“常规的”反

应，因而这些合成子被认为是“正常的”合成子。但是在逆向合成分析时，尤其是目标分子中含有1,2-或1,4-二官能团化合物时，常常需要极性相反的合成子，例如，羰基化合物的 d^1 合成子(酰基碳负离子)、a^2 合成子(α-碳带正电荷)、d^3 合成子(β-碳带负电荷)。把亲核性碳(或亲电性碳)转变成亲电性碳(或亲核性碳)的过程叫做极性转换或极性翻转(dipole inversion or umpolung)。极性转换的方法一般有导入金属或杂原子、杂原子交换和含碳碎片加合等方法。

(1) 导入金属或杂原子。例如：

$a^0 \rightarrow d^0$: $R—CH_2Br$ (a) $\xrightarrow{Li}$ $R—CH_2Li$ (d)

$d^{1,2} \rightarrow a^{1,2}$: (d)烯烃(d) $\xrightarrow{RCO_3H}$ 环氧化物 (a)(a)

$d^2 \rightarrow a^2$: (d)酮 $\xrightarrow{Br_2}$ Br(a)酮

$a^3 \rightarrow d^3$: (a)烯-Z $\xrightarrow{RSH}$ $\xrightarrow{[O]}$ RSO_2-C-(d)CH-Z　Z= CN, COR, COOR

(2) 杂原子交换。例如：

$a^1 \rightarrow d^1$: RCHO (a) + $HS(CH_2)_3SH$ → R-(d)1,3-二噻烷

$a^0 \rightarrow d^1$: $R—CH_2Br$ (a) $\xrightarrow[(2)\ n\text{-BuLi}]{(1)\ Ph_3P}$ $\overset{\ominus}{C}—\overset{\oplus}{P}Ph_3$ (d)

(3) 含碳碎片加合。例如：

$a^1 \rightarrow d^1$: ArCHO (a) $\xrightarrow{NaCN}$ $Ar—\overset{\ominus}{C}(OH)(CN)$ (d)

$a^1 \rightarrow d^3$: RCHO (a) $\xrightarrow{HC\equiv CNa}$ $RCH(OH)C\equiv CH$ $\xrightarrow[(2)\ NaH]{(1)\ PCC}$ $RCOC\equiv C^{\ominus}$ (d)

$a^1 \rightarrow a^3$: RCOCl (a^1) + $R'HC=CHSiMe_3$ → $RCOCH=CHR'$ (a^3)

通过极性转换过程，我们能把某些亲核性合成子(或亲电性合成子)转变成极

性相反的合成子。因此在逆向合成分析时有一些常见基团既可以是 a 合成子，也可以是 d 合成子。例如：

（1）甲酰基：

a合成子：$\overset{\oplus}{}$CHO

合成等价物：$HC(OCH_3)_3$ (a)　　$HCOOC_2H_5$ (a)　　$H-\overset{(a)}{C}(=\overset{\oplus}{N}(CH_3)_2)-O-POCl_2$　(DMF / $POCl_3$)

d合成子：$\overset{\ominus}{}$CHO

合成等价物：1,3-二噻烷 (d)　　$Ph_3\overset{\oplus}{P}-\overset{\ominus}{C}H-OCH_3$ (d)　　$Fe(CO)_4^{2\ominus}$ (d)

（2）甲酰甲基：

a合成子：$H_2\overset{\oplus}{C}-CHO$

合成等价物：$BrCH_2CH(OR)_2$ (a)

d合成子：$H_2\overset{\ominus}{C}-CHO$

合成等价物：$H_2C=CH-OR$ (d)　　Li 螯合烯胺负离子 (d)，N—R　　Li←$N(CH_3)_2$ 烯丙基负离子 (d)

（3）羧甲基：

a合成子：$\overset{\oplus}{C}H_2COOH$

合成等价物：$BrCH_2COOR$ (a)

d合成子：$\overset{\ominus}{C}H_2COOH$

合成等价物：$BrZnCH_2COOR$ (d)　　CH_3COCH_2COOR (d)　　$H_2C(COOR)_2$ (d)

（4）2-甲酰乙基：

a合成子：$H_2\overset{\oplus}{C}-CH_2-CHO$

合成等价物：(a) CH₂=CH−CHO　(a) CH₂=CH−COOR　(a) CH₂=CH−CN

d合成子：$H_2\overset{\ominus}{C}-CH_2-CHO$

合成等价物：(d) Li, SLi　(d) NR'_2　(d) Li, OCH_3

10.4　某些单官能团化合物的逆向合成分析

10.4.1　胺的逆向合成分析

醚、硫醚的杂原子在链中，因而一般首先切断C-杂原子键。如果羧酸衍生物的官能团在链中，一般首先切断羰基-杂原子键。仲胺的杂原子也处于链中，但不宜立即切断C—N键。因为氨或胺的烃化不易得到单一产物。因此，先把仲胺变换成酰胺，然后切断羰基氮键。胺常用醛酮的还原氨化方法得到，因而也可以将仲胺先变换成亚胺，然后切断C＝N键。如下所示：

H_2N-R^2 + R^1COX ⇐(dis) $R^1CO-NHR^2$ ⇐(FGI) $R^1CH_2-NH-R^2$ (TM) ⇒(FGI) $R^1CH=N-R^2$ ⇒(dis) R^1-CHO, R^2NH_2

例8　试设计合成：

分析：

⇒(FGI) [(1) $LiAlH_4$, (2) $H_3O^{\oplus}$] ⇒(dis) Cl + H_2N

⇒(FGI) (H_2/Ni) ⇒(dis) NH_2 + $O=C(CH_3)_2$

合成：

伯胺常由腈、酰胺、肟、亚胺、硝基化合物等还原得到，因此逆向分析时，可以变换成上述化合物。如下所示：

此外，伯胺常由 Gabriel 合成法或霍夫曼（Hofmann）重排、Lossen 重排、Curtius 重排以及 Schmidt 重排等反应得到，因而伯胺也可以变换成卤代烃或多一个碳原子的酰胺或羧酸衍生物。如下所示：

10.4.2　醛和酮的逆向合成分析

1. 醛、酮的逆向官能团变换

醛、酮常逆向变换成醇然后切断。脂肪族醛、酮也可变换成硝基化合物，其正向反应是 Nef 反应，因此脂肪族化合物中的硝基是“隐蔽”的羰基。酮也可变换成炔，其正向反应是炔的水合。如下所示：

2. 醛、酮的逆向连接

醛、酮的羰基逆向连接成烯或邻二羟基化合物，其正向反应是烯键的氧化裂解或羰基的双分子还原偶联。如下所示：

3. 醛、酮的逆向切断

逆向切断羰基-碳键时，既可以得到正常的酰基正离子(亲电合成子 a^1)，也可以是极性翻转的酰基负离子(亲核合成子 d^1)。当逆向切断成 d^1 合成子时，正向合成要使用极性翻转的合成等价物如 1,3-噻烷等。如下所示：

在逆向切断羰基化合物中的 α,β-碳碳键之前，先将羰基逆向转变成亚胺、烯胺、腙等。或者在羰基旁的 α-碳上首先添加致活基(如乙氧羰基等)，以使正向反应成为典型的活性亚甲基上的反应。如下所示：

$R^1COCH_2COCH_3 + R^2X$

$R^1COCH_2COOEt + R^2X$

4. 醛、酮的逆向重排

邻位为季碳的醛、酮可逆向重排为邻二醇，其正向反应为频哪醇重排。如下所示：

10.4.3　羧酸的逆向合成分析

1. 羧酸的逆向官能团变换

羧酸的逆向官能团变换示意如下：

R–CH₂CH₂OH 或 R–CH₂CHO $\overset{FGI}{\Longleftarrow}$ R–CH₂COOH (TM) $\overset{FGI}{\Longrightarrow}$ R–CH₂C≡CH 或 R–CH₂CH=CH₂

(TM) $\overset{FGI}{\Downarrow}$ R–CH₂C≡N

2. 羧酸的逆向切断

羧酸的逆向切断示意如下：

$R^1R^2CH^{\ominus}$ + $^{\oplus}COOH$ $\overset{dis}{\Longleftarrow}$ $R^1R^2CHCOOH$ (TM) $\overset{dis}{\Longrightarrow}$ $R^1R^2CHCOCH_3$

R^1R^2CHMgX　　CO_2

(TM) $\overset{dis}{\Longrightarrow}$ $^{\oplus}R^1$ + $^{\oplus}R^2$ + $^{\ominus}CH_2COOH$

$R^1X + R^2X$ + $CH_2(COOEt)_2$

(TM) $\overset{dis}{\Longrightarrow}$ $^{\oplus}R^2$ + $R^1\overset{\ominus}{C}HCOOH$

R^2X + R^1CH_2-(4,4-二甲基-2-噁唑啉-2-基)

3. 羧酸的逆向重排

羧酸的逆向重排示意如下：

RCH_2COOH (TM) $\overset{rearr}{\Longrightarrow}$ $RCOOH$ + $:CH_2$

$RCOCl$ + CH_2N_2

其正向反应为 Wolff 重排反应。

酯可逆向重排为醛、酮，其正向反应为 Baeyer-Villiger 重排反应：

$ROCOR'(H)$ $\overset{rearr}{\Longrightarrow}$ $RCOR'(H)$

10.4.4　腈的逆向合成分析

1. 腈的逆向官能团变换

腈的逆向官能团变换示意如下：

$$RCH_2CH{=}NH \xLeftarrow{FGI} \underset{(TM)}{RCH_2C{\equiv}N} \xRightarrow{FGI} RCH_2CH{=}NOH$$

2. 腈的逆向切断

腈的逆向切断示意如下：

$$\underset{(TM)}{RCH_2CH_2\text{-}CN} \xRightarrow{dis} RCH_2\overset{\oplus}{C}H_2 + {}^{\ominus}CN \quad (RCH_2CH_2X{+}NaCN)$$

$$\underset{(TM)}{Y\text{-}CH_2CH_2CN} \xRightarrow{dis} H_2C{=}CHCN + Y^{\ominus}$$

$$Y= —OR, —NHR, —NR_2, —CH(COOEt)_2$$

$$\underset{(TM)}{R^1CH_2CH(R^2)CN} \xRightarrow{dis} R^1CH_2\overset{\ominus}{C}HCN + {}^{\oplus}R^2 \quad (R^1CH_2CH_2CN + R^2X)$$

10.4.5　烯烃的逆向合成分析

1. 烯键的逆向官能团变换

烯键的逆向官能团变换示意如下：

$$R^1—C{\equiv}C—R^2 \xLeftarrow{FGI} R^1—HC{=}CH—R^2 \xRightarrow{FGI} R^1—\underset{X}{CH}—CH_2—R^2$$

$$X= OH, Hal, NR_3, OCSSMe, OCOCH_3, N(O)R_2$$

2. 烯键的逆向切断

碳碳双键一般可逆向切断成合成等价物羰基化合物和磷叶立德或硅叶立德，其正向反应是 Wittig 反应、Wittig-Horner 反应、Peterson 反应(第 5 章)等。也可逆向切断成两个羰基化合物或两种烯烃，其正向合成分别是 McMurry 反应

(第 3 章)和烯烃复分解反应(第 6 章)。如下所示：

10.5　双官能团化合物的逆向合成分析

分子的碳架上有两个官能团的化合物叫做双官能团化合物。两个官能团的相对位置分别为 1,2-、1,3-、1,4-、1,5-和 1,6-位的化合物时，常可以通过一步反应完成，这在有机合成中十分重要。因此本节介绍它们的逆向合成分析。

10.5.1　1,3-二官能团化合物的逆向合成分析

1,3-二官能团化合物包括 β-羟基羰基化合物、α,β-不饱和羰基化合物、β-二羰基化合物、β-羟基腈(或硝基)化合物、α,β-不饱和腈(或硝基)化合物、β-羰基腈(或硝基)化合物，以及可以通过官能团互换或添加变换成以上类似形式的化合物。这些化合物可以通过 α,β-碳之间的键的切断得到 a^1 和 d^2 合成子和它的合成等价物。

(Y = H, R', OR', SR')

$$\left.\begin{array}{l} R\text{-}CH{=}CH\text{-}Z \\ R\text{-}CH(OH)\text{-}CH_2\text{-}Z \\ R\text{-}CO\text{-}CH_2\text{-}Z \end{array}\right\} \overset{dis}{\Longrightarrow} R\text{-}\overset{\oplus}{C}{=}O + {}^{\ominus}CH_2\text{-}Z \quad (Z = NO_2, CN, SOR', SO_2R')$$

它们的正向合成反应主要包括醇醛缩合、Claisen 缩合、Reformatsky 反应、Henry 反应、Knoevenagel 缩合、烯胺的酰化、活性亚甲基化合物的酰化等反应。

例 9　试设计合成：

$$C_6H_5CH_2COCH(C_6H_5)COOC_2H_5$$

分析：

$$C_6H_5CH_2CO \overset{b}{\wr} CH(C_6H_5) \overset{a}{\wr} COOC_2H_5 \overset{dis}{\underset{a}{\Longrightarrow}} C_6H_5CH_2COCH_2C_6H_5 + C_2H_5OCOOC_2H_5$$

$$\overset{dis}{\underset{b}{\Longrightarrow}} C_6H_5CH_2COOC_2H_5 + C_6H_5CH_2COOC_2H_5$$

由上式可见，键的切断方式有两种，但按方式 b 切断具有对称性，得到同一种合成等价物。因此利用对称性切断是重要的简化方法。其正向合成是 Claisen 缩合反应。

合成：

$$2C_6H_5CH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},\ H_2O]{(1)\ CH_3CH_2ONa} C_6H_5CH_2COCH(C_6H_5)COOC_2H_5$$

例 10　试设计合成：

(5,5-二甲基-5,6-二氢-2H-吡喃-2-酮结构式)

分析：

首先打开内酯环，然后两次切断 α,β-碳之间的键。正向合成中使用丙二酸和醛基缩合，使脱羧和环化反应同时发生。

合成：

α,β-不饱和羟基化合物的逆向合成分析可以通过官能团互变为 α,β-不饱和羰基化合物，也可以逆向重排为环氧化合物。如下所示：

问题 10.1　对下列化合物进行逆向合成分析并用最好的方法合成：

(1) H_3CH_2COOC … $COOCH_2CH_3$　(2) … OC_2H_5　(3) … CH_3

10.5.2　1,5-二官能团化合物的逆向合成分析

1,5-二官能化合物的变换可以对两个中间键之一进行逆向切断成 a^3 和 d^2 合

成子：

$Z = NO_2, CN, COR', COOR', COSR', SOR', SO_2R'$

其正向合成反应是 Michael 加成反应。Michael 加成反应在合成较复杂的分子中起重要作用。

例 11　试设计合成：

分析：

合成：

例 12　试设计合成：

HO　OH

分析：先将羟基变换成羰基，即变换成地麦冬（dimedone，5,5-dimethylcyclohexane-1,3-dione）。

HO　OH　FGI　O　O　dis 1,3-　O　$COOC_2H_5$　FGA　$COOC_2H_5$　O　$COOC_2H_5$

dis 1,5-　O　+ $CH_2(COOC_2H_5)_2$

O　dis 1,3-　O　+　O

羰基是形成碳碳键建造碳架反应的重要官能团，因而先将其还原形式羟基变换成羰基，然后经 1,3-、1,5-切断得到简单原料丙酮和丙二酸二乙酯。

合成：

2　O　$OH^{\ominus}$, △　O　$CH_2(COOC_2H_5)_2$ / NaOEt　$COOC_2H_5$　O　O　(1) 5% NaOH (2) $H_3O^{\oplus}$, △

O　O　$NaBH_4$　HO　OH

问题 10.2　对下列化合物进行逆向合成分析并用最好的方法合成：

(1)　O

(2)　Ph　$COOC_2H_5$　O　N　O　Ph

(3)　OCH_3　NH_2　NH_2

10.5.3　1,2 和 1,4-二官能团化合物的逆向合成分析

在 1,3-或 1,5-二官能团化合物逆向切断时，一般都得到“常规”的合成子。但是在 1,2-或 1,4-二官能团化合物逆向切断时，常得到“不合逻辑”的合成子。例如：

$$R-CH(OH)\wr-COOH \xRightarrow{dis} R-\overset{O}{\overset{\|}{C}}^{\oplus} + {}^{\ominus}\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH \quad 或 \quad R-CH(OH)^{\ominus} + {}^{\oplus}\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OH$$

$$CH_3COCH_2\wr CH_2COCH_3 \xRightarrow{dis} CH_3COCH_2^{\ominus} + {}^{\oplus}CH_2COCH_3$$

前者得到一个“不合逻辑”的 d^1 合成子(负电荷存在于羰基碳原子上)。后者得到一个“不合逻辑”的 a^2 合成子(正电荷存在于羰基的 α-碳原子上)。因此必须用极性翻转的合成等价物来替代。

1. 1,2-二官能团化合物

例 13　设计合成化合物：

(2,3,4,5-四苯基环戊二烯酮：环戊二烯酮环上带四个 C_6H_5)

分析：

$$\text{四苯基环戊二烯酮} \xRightarrow{dis} C_6H_5COCOC_6H_5 \xRightarrow{FGI} C_6H_5CO\wr CH(OH)C_6H_5 \xRightarrow[1,2-]{dis} C_6H_5\overset{O}{\overset{\|}{C}}H + C_6H_5CH(OH)\wr-CN$$

$$\xRightarrow[1,2-]{dis} C_6H_5CHO + CN^{\ominus}$$

1,2-二羰基化合物切断后生成“不合逻辑”的合成子，因而用极性反转的合成等价物代替，其正向合成反应是苯偶姻缩合(benzoin condensation)反应。

例 14　设计合成化合物：

(2-呋喃基-CH=CH-CO-C(CH₃)₂-OH)

分析：

α-羟基酮切断后将得到“不合逻辑”的合成子，而末端炔水合可得到甲基酮，因此用炔键替代甲基酮基。

合成：

1,2-二官能团化合物也可以用酮或酯的双分子还原，烯烃的双羟基化，环氧化合物的开环反应，醛酮加 HCN 后水解等反应合成。1,2-二羰基化合物也常通过羰基化合物的 α-氧化或 α-亚硝化产物互变异构为肟后水解得到。

1,2-二官能团化合物常见的逆向分析方法归纳如下：

问题10.3　对下列化合物进行逆向合成分析并用最好的方法合成：

(1)　(2)　(3)

2. 1,4-二官能团化合物

乙酰乙酸乙酯、丙二酸二乙酯等活性亚甲基化合物和烯胺通过用α-卤代羰基化合物烃化、环氧化合物的亲核开环是制取1,4-二官能团化合物的常用方法。

脂肪族硝基化合物可以作为“隐蔽”的酰基负离子(d^1)的合成等价物，起Michael加成反应后经Nef反应转变为羰基。这一方法也是合成1,4-二羰基化合物的好方法。

$$R^1-\overset{\ominus}{C}=O \equiv R^1-\overset{\ominus}{\underset{H}{C}}-NO_2$$

(1) $H^{\oplus}$　(2) $TiCl_4$

因此，1,4-二官能团化合物常见的逆向分析方法如下：

FGI　dis　FGA　dis

氰离子与 α,β-不饱和羰基化合物起 Michael 加成反应是合成 1,4-二羰基化合物的重要方法。其逆向合成反应如下：

例 15　设计合成化合物：

分析：

1,4-二羰基化合物切断后也形成“不合逻辑”的合成子，用极性反转的合成等价物溴丙酮来代替。

合成：

例 16　设计合成化合物：

分析：

合成：

通过这一方法可以方便地合成 γ-羟基羰基化合物。

例 17　设计合成化合物：

分析：

dis 1,3-　FGI　dis 1,4-

FGI

合成：

NaOH　TiCl4 H2O Nef反应　NaOH

问题 10.4　对下列化合物进行逆向合成分析并用最好的方法合成：

(1)　(2) $COOC_2H_5$ OH　(3)

10.5.4　1,6-二官能化合物的变换

1,6-二官能化合物的变换常使 1,6-位发生逆向连接。

例 18　试设计合成化合物：

分析：

dis　con　FGA　OH　dis

FGI　OH　+

合成路线 1：

(1) CH_3MgBr (2)$H_3O^{\oplus}$, △ → (1) O_3 (2) Zn, H_2O → CHO → $OH^{\ominus}$ △

合成路线 2：

HS　SH　CH_3CHO → S S → n-BuLi → OH S S

$H^{\oplus}$ △ → S S → Hg^{2+} H_2O →

例 19　试设计合成化合物：

分析：

dis 1,3- → $COOC_2H_5$ → con 1,6- → 不可能得到

CN FGI → Br FGI → OH FGI → $COOC_2H_5$

FGA

+ $CH_2(COOC_2H_5)_2$ ⇐ dis 1,5- ⇐ $COOC_2H_5$ $COOC_2H_5$

有张力的环烯无法得到，因而正常的逆向连接是不可能的。因此通过缩短一个碳原子，使之转变为 1,5-二官能团化合物，经官能团互换后按 Michael 反应逆向切断。

合成：

$CH_2(COOC_2H_5)_2$　EtONa　$COOC_2H_5$　$COOC_2H_5$　(1) NaOH 5%　(2) $H_3O^{\oplus}$　COOH

(1) C_2H_5OH, $H^{\oplus}$　(2) $HOCH_2CH_2OH$　HCl(g)　$COOC_2H_5$　(1) LAH　(2) TsCl, $N(Et)_3$　OTs　NaCN

CN　(1) $H_3O^{\oplus}$　(2) $H^{\oplus}$,EtOH　$COOC_2H_5$　(1) $NaOC_2H_5$　(2) $H_3O^{\oplus}$

例 20　试设计合成化合物：

分析：不仅 1,6-二官能团可逆向连接，有时其他二官能团也可先逆向连接。例如，1,4-二官能化合物可逆向连接为环丁酮衍生物。后者常由烯键和烯酮 [2+2] 环加成得到。

con 1,4-　FGA　dis　+ O=C=C(Cl)Cl

合成：

问题 10.5 对下列化合物进行逆向合成分析并用最好的方法合成：

下面对双官能团化合物的逆向切断进行总结：

①通过官能团互换（FGI），转变成有利的分拆形式。②必要时，添加额外的官能团或致活基。③确定官能团在碳架上的相对位置（1,2-，1,3-，1,4-，1,5-，1,6-）。④必要时，可通过增长或缩短碳链调整官能团的相对位置。⑤1,3-和1,5-含氧双官能团化合物逆向切断一般得到正常的合成子，而1,2-、1,4-双官能团化合物切断常得到“不合逻辑”的合成子，应使用极性反转的合成等价物。⑥双官能团化合物有时通过逆向连接进行变换。⑦必要时，考察所有可能的切断直至找到一个良好的合成途径。

10.6 脂环化合物的逆向合成分析

三元脂环常逆向切断成烯烃和碳烯。

重氮甲烷（CH_2N_2）、重氮甲基酮（N_2CHCOR）、重氮乙酸酯（$N_2CHCOOR$）、多卤代烃（CHX_3）/碱、CH_2I_2/Zn(Cu)（Simmons-Smith 反应）都可以产生碳烯或类碳烯。如果环丙环与羰基相连，碳烯的合成等价物可以是硫叶立德：

$$\text{(cyclopropyl ketone)} \xrightarrow{\text{dis}} \text{>C=CH-C(=O)R} + H_3C-\overset{O}{\underset{\oplus}{S}}(CH_3)-\overset{\ominus}{C}H_2 \quad (H_3C-\underset{\oplus}{S}(\overset{\ominus}{C}H_2)-CH_3,\ Ph-\underset{\oplus}{S}(Ph)-\overset{\ominus}{C}H_2)$$

例如，菊酸酯的逆向合成分析：

$$\xrightarrow{\text{dis}} \text{(2,5-dimethyl-2,4-hexadiene)} + N_2CHCOOC_2H_5$$

$$\xrightarrow{\text{dis}} \text{(CH}_3)_2\text{C=CHCOOC}_2\text{H}_5 + \text{(CH}_3)_2\text{C=CHCH}_2\text{SO}_2\text{Ph} \Rightarrow \text{(isoprene)}$$

四元脂环逆向切断成两个烯烃合成等价物，正向反应为［2＋2］环加成反应。

$$\xrightarrow{\text{dis}} \text{>C=C<} + \text{>C=C<}$$

四元脂环丁酮逆向切断成烯酮和一个烯烃合成等价物，正向反应为酰卤与碱作用生成的烯酮与烯键起［2＋2］环加成反应。

$$\xrightarrow{\text{dis}} \text{R(H)C=C} + R'H_2C-C(=O)X \quad (R'-CH=C=O)$$

六元脂环常逆向切断成二烯体和亲二烯体合成等价物。

$$\xrightarrow{\text{FGA}} \xrightarrow{\text{dis}} \text{(diene)} + \text{Z-CH=CH-(Z)}$$

分子内的烯烃复分解反应(RCM 反应，第 6 章)可以高产率地合成任意大小的环烯烃，因而脂环烯烃可逆向切断为二烯。如下所示：

$$\xrightarrow{\text{dis}}$$

例 21　试设计合成化合物：

分析：

dis　　dis　　+

合成：

+　　Br_2　　$OH^{\ominus}$

$h\nu$

例 22　试设计合成化合物：

OH
Br　CHCH$_3$
Br

分析：

OH　CHCH$_3$　FGI　COCH$_3$　dis　COCH$_3$　dis　+ COCH$_3$
Br Br　Br Br

合成：

+ COCH$_3$　COCH$_3$　$CHBr_3$ / NaOH, H_2O　O CCH$_3$　Br Br

$NaBH_4$　OH CHCH$_3$　Br Br

例 23　拟除虫菊酯是一类杀虫力强、广谱、低毒、低残留的杀虫剂，其中二氯苯醚菊酯(permethrin)是广泛应用的农用杀虫药之一。试设计其合成路线：

二氯苯醚菊酯

分析：

二氯菊酸

合成二氯苯醚菊酯的关键是合成光学纯的二氯菊酸。二氯菊酸的合成常以三氯乙醛为起始原料。三元环的形成可用重氮乙酸酯或硫叶立德与 α,β-不饱和酯的反应：

卤代酰卤与碱作用生成的烯酮可直接与烯键发生［2+2］环加成反应，得到环丁酮衍生物。后者经 Favorskii 重排，缩环形成三元环衍生物二氯菊酸酯。例如：

三元环的形成也常用分子内亲核取代反应，虽然合成步骤较长，但仍为工业上采用。例如：

分子内亲核取代

二氯菊酸的合成也可用异戊二烯或3-甲基丙烯醇为原料经贲亭酸酯合成：

Claisen重排　　贲亭酸酯

分子内亲核取代

分子内亲核取代闭环反应的产物的立体化学与反应条件(如碱的种类、反应温度、溶剂)有关。

上面各种方法得到的二氯菊酸一般用手性胺制备成非对映异构体盐，然后进行拆分获得光学纯的二氯菊酸。

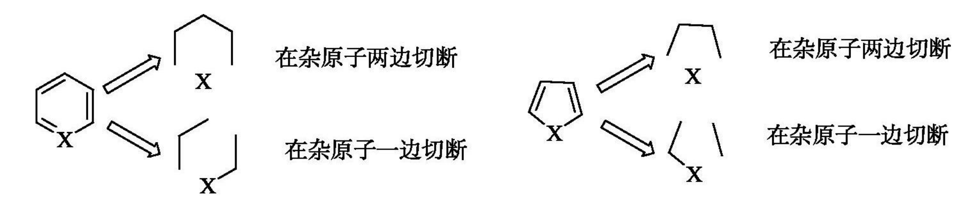
近几年用不对称催化方法可以得到光学纯度较高的二氯菊酸。

问题 10.6　对下列化合物进行逆向合成分析并用最好的方法合成：



10.7　杂环化合物的逆向合成分析

芳香族杂环化合物的逆向合成分析的一般思路是先在杂原子(X)处切断，并在被切断的碳原子上添加氧原子或卤素，然后推导得到链状的化合物。六元杂环和五元杂环的切断方式示意如下：



例 24　试设计合成化合物：

分析：

合成：

例 25　设计合成硫胺素(维生素 B_1，thiamine)：

分析：硫胺素分子含有两个杂环，嘧啶环和噻唑环。嘧啶环通过一个亚甲基桥与噻唑环的氮原子连接，因而是季铵盐。因此硫胺素的逆向合成分析首先可在两个环之间切断成两个部分，它们的正向连接可通过噻唑环上氮原子的烃化完成。

嘧啶环衍生物的逆向切断后，最长碳链是三个碳，因而添加氧原子后是1,3-二羰基化合物，另一原料为乙脒，正向反应是羰-胺缩合(carbonyl-amine condensation)成环。

噻唑环部分切断为硫代甲酰胺和 α-卤代酮。可以发现 α-卤代酮是羟乙基衍生物，显然羟乙基可以通过用环氧乙烷的烃化反应导入。为了实现区域选择性的烃化，因而可先在 α-位逆向添加致活基乙酰氧基后切断。

合成：

嘧啶环部分：

噻唑环部分：

乙酰乙酸乙酯用环氧乙烷烃化后羟基用乙酰基保护，然后氯化，水解脱羧后得到所需的 α-卤代酮的羟乙基衍生物，接着与硫代甲酰胺反应成环。

最后，两个部分经亲核取代反应完成硫胺素的合成：

问题 10.7　合成下列杂环化合物：

(1)　(2)

10.8　导向基的引入

为了得到合理的逆向合成分析和方便有效的合成路线，可以引入导向基。导向基包括活化导向基、钝化导向基和阻塞基(占位基)。导向基在达到目的后应易于除去。

1）活化导向基

在逆向合成分析时，常在羰基的 α-位添加乙氧羰基、甲酰基致活基，反应后它们易于被水解除去。

例 26　设计合成化合物：

分析：

合成：

在逆向分析时有时也可以在支链交点和芳环旁添加羟基、双键、羰基等以便得到合理的切断。双键可以催化加氢除去，羰基可以还原除去、羟基可以转变成

磺酸酯后还原除去。

例 27　设计合成化合物：

分析：

FGA　dis　CHO

FGA　dis

合成：

C_6H_5CHO　$OH^{\ominus}$　(1) H_2 / Ni　(2) Zn/Hg, HCl

9-甲基全氢萘没有任何官能团，直接合成十分困难。如果添加羰基和烯键，则可以分别通过 Diels-Alder 反应和 Robinson 成环反应合成，成环后再将羰基和烯键全部还原为亚甲基。9-甲基全氢萘的逆向分析如下：

dis　FGA　FGA　dis

Robinson成环反应　　Diels-Alder反应

芳环上活化导向的重要方法是导入氨基，完成导向任务后经重氮化反应转变成重氮盐，然后用硼氢化钠、次磷酸等还原除去重氮基(第 2 章)。

2）钝化导向基

钝化导向可以使反应停留在某一阶段以得到指定的目标产物。例如，苯胺直接溴化不能得到对溴苯胺，如果先使苯胺酰化为乙酰苯胺，降低取代基向苯环的给电子能力，则可以得到对溴苯胺。反应式如下：

NH_2　$(CH_3CO)_2O$　$NHCOCH_3$　Br_2　$NHCOCH_3$　$OH^{\ominus}$ / H_2O　NH_2

Br　Br

3）阻塞基

阻塞基(blocking group)也叫做占位基，它的引入可以使反应物分子中某一可能优先反应的活性位置被封闭。在活性较低的位置引入所需基团后再将其除去。阻塞基的导入和除去常用于芳香族衍生物的合成中。常用的阻塞基有磺基、羧基和叔丁基等。

例 28 试设计合成：

分析：

要将硝基导入两个羟基之间的位置，位阻较大，而羟基的另外两个邻、对位位阻较小，因而直接硝化不可能得到目标分子。为此，首先磺化让磺基封闭 4,6-位，然后硝化迫使硝基进入两个酚羟基之间的位置，最后加热水解除去占位基团磺基。

合成：

例 29 设计合成化合物：

分析：

间苯二酚溴化难以控制在一溴化阶段，若引入一个羧基，既可以起阻塞作用，又可以降低苯环的活性，溴化后加热脱羧就可得到目标产物。

合成：

例 30　设计合成化合物：

分析：

酚羟基是强烈的邻、对位定位基，氯化时要使两个氯原子只进入邻位，必须封闭对位。可以用体积大的叔丁基先占据对位，氯化后通过逆 Friedel-Crafts 反应除去叔丁基。

问题 10.8　实现下列转变：

(1)

(2)

(3)

下面对常见的官能团添加(FGA)情况进行总结：

①酮、酯、羧酸等的 α-碳上常添加致活基乙氧羰基($—COOC_2H_5$)，反应后水解酸化脱羧除去。②羰基是建立碳架反应的重要官能团，同时易还原除去，因而常在碳架适当位置如芳香环侧链 α-位、羧酸酯和腈等的 β-位添加羰基。③羟基常是羰基参与建立碳架反应后的变化形式，同时易通过脱水、加氢反应除去，因此常在氰基或羧基的 α-位、羰基或硝基的 β-位，碳架的支化点添加羟基。④烯键常由消去反应得到，因而常在羰基、氰基和硝基的 α-碳、β-碳之间，碳架的支化点引入烯键。环己烷衍生物中吸电子基的对侧一般也添加烯键。⑤为封闭芳环上的活泼位置，常添加占位基磺基、羧基和叔丁基，反应后分别通过水解、脱羧和逆 Friedel-Crafts 反应除去。⑥为在芳环上把基团导入不符合亲电取代反应定位规律的指定位置，常添加导向基氨基，反应后经重氮盐还原除去。

10.9　立体构型的控制

在有机合成中，除了碳碳键的形成和官能团互相转变外，分子中立体构型的控制与建立是另一个重要问题。构型的控制需要熟练掌握有机立体化学和不对称转化反应。本节列举常见的立体构型控制策略和实例。

10.9.1　立体构型控制的策略

1．*cis-tran* 和 *Z-E* 构型控制

非末端炔键用化学试剂(如氢化锂铝或活泼金属/液氨溶液)还原一般得到 *E*-构型烯键，催化加氢得到 *Z*-构型烯键。

R　R ←(H_2, Lindlar Pd)— R—≡—R —(LAH)→ R　R

例如：

OTHP —(CuCl, O_2)→ OTHP　OTHP —((1) LAH (2) $H^{\oplus}$,H_2O)→ OH　OH

$CH(OMe)_2$　$(CH_2)_6$　OTHP —(H_2, Lindlar Pd)→ $CH(OMe)_2$　$(CH_2)_6$　OTHP

一些化学反应有很好的 *Z-E* 构型控制能力。例如，Wittig 反应中使用稳定

的磷叶立德，主要生成 *E*-构型烯键产物(第 5 章)。

Heck 反应、Suzuki 反应和 Stille 反应中，原料中烯键的构型保持在偶联产物中(第 6 章)。

例如：

在 Diels-Alder 反应等环加成反应中，原料烯键的构型保留在产物中。例如：

2．构型保持(configuration retention)和构型翻转(configuration inversion)

在 S_N2 机理的亲核取代反应中，产物的构型发生翻转：

HO(O=)C–CH(Br)–CH₂–C(=O)OCH₃ →[BnSK; EtOH, 25℃; S_N2] HO(O=)C–CH(SBn)–CH₂–C(=O)OCH₃ (77%) (*ee* 98%)

Mitsunobu 反应是 S_N2 机理(第 2 章)，因此产物的构型翻转：

→[(1) DEAD, PPh_3; PhCOOH; (2) NaOH, H_2O] (85%)

仲醇用氯化亚砜试剂氯化时，反应是 S_Ni 机理，产物的构型保持，用吡啶催化时，反应为 S_N2 机理，构型翻转。如下所示：

→[$SOCl_2$] →[S_Ni; $-SO_2$] 构型保持

→[$SOCl_2$, 吡啶] →[S_N2; $-SO_2$] 构型翻转

α-氨基酸的重氮盐由于邻基参与作用，形成分子内亲核取代中间体，因此与亲核试剂作用后产物的构型一般保持与 α-氨基酸相同的构型。如下所示：

→[$NaNO_2$; HCl] → →[NaBr; H_2SO_4] 构型保持

利用官能团反应活性的差异进行的选择性反应有时也导致构型保持或构型翻转产物。例如，D-甘露糖醇经下列不同的路线分别得到 *R*-或 *S*-构型的环氧氯丙烷：

TsO OH OH　PPh_3 / CCl_4　TsO OH Cl　Na / $HOCH_2CH_2OH$　O Cl

(1) CH_3ONa CH_3OH (2) MeCl, Py

O OMs　HCl　Cl OH OMs　CH_3ONa / CH_3OH　O Cl

3. 顺/反(*syn-anti*)构型控制

许多反应具有 *syn*/*anti* 构型控制能力。例如，在醇醛缩合反应中，烯醇盐构型不同导致 *syn*/*anti* 非对映体选择性产物(第 9 章)：*Z*-烯醇盐主要得 *syn* 产物，*E*-烯醇盐主要得到 *anti* 产物。在 Roush 不对称烯丙基化反应中(第 9 章)，烯丙基硼化合物中碳碳双键为 *E* 构型时主要得到 *anti* 产物，*Z* 构型时主要得到 *syn* 产物。酮、酯等羰基化合物的烯醇盐在动力学控制条件下与 α,β-不饱和羰基化合物共轭加成时，*E*-烯醇盐主要形成 *syn* 产物，*Z*-烯醇盐形成 *anti* 产物(第 9 章)。

4. 杂原子螯合效应控制立体选择性

在烯键、羰基等反应中心附近有含杂原子的官能团时，常和某些试剂形成螯合环，从而导致反应具有非对映体选择性和对映选择性。因此杂原子螯合效应(heteroatom chelation)是控制许多反应立体选择的重要方法。

Cram 螯合(环状)模型(第 9 章)是杂原子螯合效应的代表性例子。例如，用硼氢化锌还原 α-羟基酮时，由于羰基和羟基的氧原子与试剂螯合，因而控制负氢只能在羰基的一边加到羰基的碳原子上：

Me OH O　$Zn(BH_4)_2$　[H_4B BH_4 Zn O OH Me]　Me OH OH　+　Me OH OH　96:4

手性烯丙式醇用过氧酸环氧化时，由于邻基羟基通过氢键参与，导致羟基和环氧基在同一边的环氧醇产物。例如：

MOMO Me OH TBSO H　MCPBA / $NaHCO_3$　MOMO Me O OH TBSO H

用二乙基锌为试剂、手性烯丙式醇为底物的 Simmons-Smith 反应(第 9 章)由于烯键的羟基氧原子和锌的配位也导致羟基和环丙基处于同侧的产物。例如：

5. 手性底物、手性催化剂控制立体选择性

运用手性配体的配合物催化是实现非对映体选择性和对映选择性最有效并发展最快的方法。Sharpless 环氧化反应、不对称双羟基化反应、不对称氨基羟基化反应(第 9 章)是最杰出的例子。反应产物的构型不仅可以预测，并且具有很高的对映体选择性和非对映选择性。例如：

除了来自天然的手性源底物外，常导入手性辅基控制反应的非对映体选择性和对映选择性。例如：

10.9.2 立体控制合成实例

例 31 设计合成化合物：

分析：

合成：

炔烃在 Lindlar Pd 催化剂存在下加氢得（Z）-烯烃，后者环氧化为顺式加成，亲核试剂进攻环氧化合物为反式开环。

例 32　设计合成 Wieland-Miescher 酮：

分析：

如何控制三酮成环的立体化学是关键步骤。采用手性脯氨酸为手性诱导试剂催化不对称 Robinson 成环反应可以得到高产率的光学纯产物 Wieland-Miescher

酮。Wieland-Miescher 酮是有机合成中重要的手性砌块。这是手性小分子催化不对称合成的成功范例。

合成：

NEt_3 / THF；(S)-脯氨酸 / TsOH；△

例 33　合成抗抑郁新药氟西汀(fluoxetine)：

CF_3　HCl　NHMe

分析：

OH　FGI　OH　(b)　FGI　CF_3　dis　OH　NHMe　+　CF_3　X　NHMe　(a)　FGI　NHMe　dis　+　H　H　+　H　N

氟西汀是抗抑郁症治疗剂，开始时使用外消旋体。按逆向分析(a)，由苯乙酮、甲醛、二甲胺经 Mannich 反应得到其 Mannich 碱，然后还原酮羰基为醇，

再与对氟三氟甲苯进行亲核取代，产物经 Von Braun 叔胺降解得到外消旋氟西汀。反应式如下：

HCHO / HNMe₂；NaBH₄；F-C₆H₄-CF₃, NaH, DMF；CNBr, PhCH₃；KOH, H₂O, HOCH₂CH₂OH

(±)-氟西汀

由于(*R*)-氟西汀异构体会在机体中累积，因而目前使用其(*S*)-氟西汀对映体为治疗剂。为了得到(*S*)-氟西汀，在酮羰基还原后进行拆分，用相同的步骤从(*S*)-醇异构体可得到(*S*)-氟西汀。而(*R*)-醇异构体用 Mitsunobu 反应(第 2 章)使醇羟基构型翻转为(*S*)-构型，这样充分利用了两个对映体。如下所示：

(1) DEAD, Ph_3P, p-$O_2NC_6H_4COOH$；(2) H_2O

(*R*)-醇异构体　　(*S*)-醇异构体

除了用经典的拆分法之外，有效的方法是首先将酮羰基不对称还原，然后进行醚化。

另一条成功的合成路线是按逆向分析(b)得到。即将肉桂醇进行 Sharpless 环氧化反应，接着用 Red-Al 进行区域选择性还原，然后进行亲核取代和醚化，总产率可以达到 49%。反应式如下：

(−)-DIPT, $Ti(OPr^i)_4$, Bu^tOOH；Red-Al, DME；MsCl, TEA

例 34　试设计合成 4-氨基-3-(*S*)-异丁基丁酸：

分析：4-氨基-3-(*S*)-异丁基丁酸是人工合成氨基酸，具有抑制神经性疼痛的作用。其逆向合成分析可在支点 a 或 b 处切断。如在 b 处切断，得到氨甲基 d 合成子，合成等价物为氰化钠，a 合成子的合成物为 α,β-不饱和羰基化合物，进一步逆向切断得到合成的起始原料异戊醛和丙二酸二乙酯。如在 a 处切断，得到的羧甲基 a 合成子，合成等价物为溴乙酸酯。为了建立手性中心，其 d 合成子使用带手性辅基的合成等价物。在 a 处切断时，也可切断为羧乙基 d 合成子，合成等价物为丙二酸二乙酯，其 a 合成子可逆向变换为 α-卤代羧酸，进一步变换成合成起始原料亮氨酸。

合成方法一(b 处切断)：对映拆分。反应式如下：

异戊醛和丙二酸二乙酯在哌啶催化下起 Knoevenagel 缩合反应，缩合产物与氰化钠进行 Michael 加成。得到的对映体经拆分、加氢还原、水解脱羧后生成目标产物。

合成方法二(a 处切断)：手性辅基立体控制。反应式如下：

第二种合成方法在手性辅基立体控制下烃化建立手性中心，避免了对映拆分步骤。

合成方法三(a 处切断)：应用构型保持和构型翻转立体选择性反应。

氨基酸中 α-碳上的氨基经重氮化后形成的重氮基，由于羧基邻位参与被取代，接着溴离子亲核进攻，因此手性碳原子的构型可保持不变。然后丙二酸二乙

酯在碱性条件下与溴代羧酸起 S_N2 反应，构型翻转，得到目标产物的手性构型。反应式如下：

$NaNO_2$/HCl；NaBr/H_2SO_4；t-BuOAc/BF_3；$CH_2(COOEt)_2$/EtONa；HCOOH；BMS；(1) NaOH 5%，(2) $H^{\oplus}$,H_2O；TsCl/EtOH；(1) NaN_3，(2) KOH, H_2O，(3) H_2, Pd / C

例 35　试设计合成 beauveriolide：

分析：beauveriolide 是十三元环肽内酯，在生命体内有良好的降血脂作用。它首先可分拆成两部分，其中一个片断是三肽，另一个片断含两个 *syn* 手性中心的羟基羧酸。因此 beauveriolide 的合成关键是合成手性 β-羟基羧酸。为了构建相邻的 *syn* 构型，方法之一是导入手性辅基，进行不对称羟醛缩合反应。然后通过 Wittig 反应或通过与有机锂试剂作用将碳链延长到目标长度。如下所示：

dis ⟹ + L-Phe-L-Ala-D-Leu

$\xrightarrow{FGI}$ $\xrightarrow{dis}$ BnO +

Me Ph

合成：

BnO H + $\xrightarrow[\text{DIPEA, NMP}]{TiCl_4}$ BnO $\xrightarrow[(2)\ LiBH_4]{(1)\ TBDMSCl}$

BnO OTBDMS OH $\xrightarrow[DMSO]{(COCl)_2}$ BnO OTBDMS CHO $\xrightarrow{Ph_3P{=}CHCH_2CH_3}$

BnO OTBDMS $=CHCH_2CH_3$ $\xrightarrow[Pd/C]{H_2}$ HO OTBDMS

$\xrightarrow[(2)\ HCl,\ H_2O]{(1)\ KMnO_4}$ HO O OH

10.10　合成简化的策略

在设计合成路线时，考察并抓住目标分子的结构特点，巧妙地进行逆向分析，往往可以得到简捷有效的合成路线，使合成简化。

10.10.1　直线型合成与会聚型合成

（1）直线型合成：

$$A \xrightarrow{B} A{-}B \xrightarrow{C} A{-}B{-}C \xrightarrow{D} A{-}B{-}C{-}D \xrightarrow{E} A{-}B{-}C{-}D{-}E \xrightarrow{F}$$

$$A{-}B{-}C{-}D{-}E{-}F \xrightarrow{G} A{-}B{-}C{-}D{-}E{-}F{-}G \xrightarrow{H} A{-}B{-}C{-}D{-}E{-}F{-}G{-}H$$

共七步反应，如每一步反应产率为 80％，则直线型合成总产率为 21％。

（2）会聚型合成(convergent synthesis)：

A　B　C　D　E　F　G　H

A—B　C—D　E—F　G—H

A—B—C—D　E—F—G—H

A—B—C—D—E—F—G—H

共七步反应，如每一步反应产率也是80%，会聚型合成的总产率达到51%。由此可见，在进行多步骤的有机合成时，会聚型合成的总产率一般比直线型合成高。

例 36　试设计合成：

按 a 切断得到的合成路线是直线型的：

按 b 切断得到的合成路线是会聚型的：

会聚型路线比较理想，工业上是按此路线生产的。

10.10.2　对称性的利用

许多目标分子结构中有一定的对称性，在逆向合成分析时寻找分子中的对称单元，利用其对称性常能使合成简化。

例 37　试设计合成生物碱鹰爪豆碱(sparteine)：

分析：鹰爪豆碱的分子结构有明显的对称性，添加羰基后逆向切断，可以推导出从简单原料丙酮、甲醛和六氢吡啶经两次 Mannich 反应的合成路线。

FGA　dis　dis

HCHO　HCHO

合成：

HCHO　HCHO　CH_3COOH △　$Hg(OAc)_2$

NH_2NH_2　KOH, △

10.10.3　注意重复单元的切断

目标分子中有重复单元时，注意切断适当的键以便利用相同的反应达到目的。例如，具有强烈的抗真菌活性的天然产物 FR-900848，分子中有多个手性环丙基，逆向切断转变为烯丙式醇衍生物，以便于进行立体构型控制，同时可反复运用不对称 Simmons-Smith 反应。

例 38　试设计合成 FR-900848。

分析：

H_3C HN O N H N O O OH OH O

H_2N O HN O N O OH OH + H_3C OC_2H_5 O

H_3CO H_3CO—P O OC_2H_5 O + H_3C CHO

HO OH

合成：

HOH_2C CH_2OH —a→ HOH_2C CH_2OH —b→ OHC CHO

—c→ C_2H_5OOC $COOC_2H_5$ —d→ HOH_2C CH_2OH —e→

—f→ —g→ HOH_2C CH_2OH —h→ HOH_2C $CH_2OSMDBT$

—i→ OHC $CH_2OSMDBT$ —j→

C_2H_5OOC … $CH_2OSMDBT$

$\xrightarrow{k}$ HOH_2C … $CH_2OSMDBT$ $\xrightarrow{l}$

HOH_2C … $CH_2OSMDBT$

$\xrightarrow{m}$ $C_6H_5SH_2C$ … $CH_2OSMDBT$

$\xrightarrow{n}$ H_3C … $CH_2OSMDBT$

$\xrightarrow{o}$ H_3C … CH_2OH $\xrightarrow{p}$

H_3C … CHO $\xrightarrow{q}$

H_3C … $COOC_2H_5$ $\xrightarrow{r}$

H_3C … $COOH$

$\xrightarrow{s}$ H_3C … (O, H, N, O, HN, O, N, HO, OH)

上述合成反应中各步反应条件如下：

a. $(C_2H_5)_2Zn$, CH_2I_2, CH_2Cl_2, −15~25℃, cat [$(H_3C)_2NOC$, $CON(CH_3)_2$, O, B, O, C_4H_9]；

b. PDC;　c. $Ph_3P{=}CHCOOC_2H_5$;　d. DIBAL-H;

e. f. g. 重复上述反应；

h. NaH, TBDMSCl, THF; i. PDC; j. NaH, $EtOOCHC{=}CHCH_2P(O)(OCH_3)_2$ k. DIBAL-H

l. **重复第一步环丙烷化**; m. Ph_3P, N-(苯硫基)丁二酰亚胺 (N—SPh); n. H_2, Raney Ni; o. NH_4F, EtOH;

p. PDC; q. NaH, $EtOOCHC{=}CHCH_2P(O)(OCH_3)_2$; r. $KOSi(CH_3)_3$;

s. BOP-Cl, NEt_3, $CH_3CON(CH_3)_2$, H_2N—(氨基甲基二羟基环戊基四氢嘧啶二酮)

10.10.4 共同原子法和多键切断

共同原子法适用于桥环化合物的逆向合成分析，其方法是首先将连接共同原子的化学键切断。

例 39 试设计合成：

分析：

尽管切断共同原子的连接键有三种方法，但在继续切断时，只有 a 能得到合理的合成子。实际上正向合成颇为简单，两步都可采用烯胺对 α,β-不饱和酮的 Michael 加成反应，并且最后酸化水解时能同时成环生成目标分子。

合成：

在逆向合成中如能将多个键切断，则可使合成简化。有两类可以一次形成多个键的反应，一类是多个键同时形成的协同反应，如 Diels-Alder 反应、1,3-偶极加成和 [2+2] 环加成等反应。另一类是串联反应(Cascade 或 Tandem 反应)。它是一类“一锅煮”反应，但它不是在一个反应瓶内简单地接连进行几步独立反应，而是第一个反应生成的活性中间体接着又进行第二、第三步等反应。例如，在前列腺素的合成中，运用 Michael 加成和烃化的串联反应，成功地将两个烃基一次导入。反应式如下：

(78%)

又例如，用双重 Michael 加成串联反应“一锅煮”合成了三环化合物：

(52%)

10.10.5 重排反应的利用

在重排反应中，碳架(和官能团)改变成新的化合物，而碳原子并没有损失，因而重排反应是十分经济有效的反应，并且重排反应还具有良好的区域和

立体选择性。因此利用重排反应常能简化反应并得到通常反应难以构建的结构。

例 40 试设计合成：

分析：目标分子内包含七元环的内酰胺，可以利用肟的 Beckmann 重排反应得到。

FGI ⟹ rearr ⟹ FGI ⟹

FGI ⟹ dis ⟹ +

合成：

+ ⟶ $\xrightarrow[\text{TsOH}]{\text{HOCH}_2\text{CH}_2\text{OH}}$ $\xrightarrow{\text{HONH}_2\cdot\text{HCl}}$

$\xrightarrow{\text{POCl}_3}$ $\xrightarrow{\text{H}_3\text{O}^{\oplus}}$

例 41 试设计合成：

分析：这是一个由五元环和七元环稠合的双环化合物。切断环内醚键后通过逆 Wagner-Meerwein 重排变换找到十氢萘衍生物为起始原料。如下所示：

dis　rearr　(CH_3COOH)　FGI　(MsCl)

FGI　$(1.CH_2N_2, 2. CH_3Li)$　FGI　(HCl, H_2O)　FGI　$(Ph_3P{=}CHOCH_3)$

例 42　立方烷的合成中两次运用 Favorskii 重排。反应式如下：

NBS　Br_2　NaOH　$HOCH_2CH_2OH$ / $H^{\oplus}$　$OH^{\ominus}$　Δ　$H^{\oplus}$　$OH^{\ominus}$　Δ

在逆向分析目标分子时，逆向重排变换是很难一下子看出来的，因此必须熟练掌握发生重排反应的原料和产物的结构特点，并要不断实践积累利用重排反应的经验。

10.10.6　注意关键反应的应用

逆向分析时注意转换到某些重要反应的前体，以便作为关键反应构建分子碳架。

例 43　试设计合成：

分析：这是相距两个碳原子的二烯化合物，逆向分析转变为 γ-不饱和羰基化合物，利用 Claisen 重排作为关键反应构建碳架。

合成：

例 44 试设计合成：

有机 π 共轭寡聚物是一类重要的光电功能材料，在有机场效应晶体管(organic field-effect transistor)、有机发光二极管(organic light diodes)、光伏器件(photovoltaic devices)和有机电致发光显示器(organic electroluminescence display，OELD)等光电器件中有重要应用。目标分子是共轭芳环寡聚物，并且分子具有对称性。

分析：

合成：芳环间的碳碳键偶合常用 Heck、Suzuki、Stille、Negishi、Ullmann 和氧化偶合等反应。如下所示：

10.11　绿色有机合成

社会的可持续发展所涉及的生态、资源、环保、人类健康等方面的问题是人们关注的焦点。由于一些传统化学品的生产和使用对环境和人类健康产生的负面影响，绿色化学应运而生并迅速发展。绿色化学要求任何化学过程，包括使用的原料、溶剂、催化剂、应用的化学反应、化工过程以及最终的产品，对人类的健康和环境都应该是友好的。因此是否符合绿色化学的要求是评价有机合成设计优劣的重要方面。

1. 原子经济性

1991 年，Trost 提出原子经济性(atom economy)概念，要求原料和试剂分子的原子，最大限度地结合到产物分子中去，以达到减少以至无废弃物产生的目

的。因此原子经济性原则是研究有机反应和有机合成设计时要考虑的重要方面。原子经济性可以用原子利用率衡量：

$$原子利用率 = \frac{预期产物的相对分子质量}{生成物质的相对原子质量总和} \times 100\%$$

例如，Diels-Alder 反应、ene 反应、Claisen 重排反应、Heck 反应、Michael 加成反应以及 Mannich 反应、Ugi 反应等多组分反应都属于原子经济性反应。近年发展的烯烃复分解反应(olefin metathesis)仅排放副产物乙烯，并易于回收利用，因而也是具有发展潜力的原子经济性反应。

例 45 布洛芬(ibuprofen)的合成。布洛芬的结构式如下：

布洛芬是一种应用广泛的消炎药，传统的生产方法是英国 Boots 公司的合成路线。这一传统生产方法生产了数百万千克的布洛芬，但同时也给环境带来了大量的废弃物。这一合成路线的原子经济性仅 40%。布洛芬的年产量为 1.36 万吨，所形成的废弃物的量达 1.59 万吨。布洛芬的传统生产方法如下：

$\xrightarrow[AlCl_3]{(CH_3CO)_2O}$ $\xrightarrow[EtONa]{ClCH_2COOEt}$ $\xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$ $\xrightarrow{HONH_2 \cdot HCl}$ $\xrightarrow{-H_2O}$ $\xrightarrow{H_2O}$

BHC 公司发展了一条仅三步的布洛芬合成路线。在这条路线中，用氢氟酸代替三氯化铝催化酰化反应，所使用的催化剂氢氟酸可回收再使用。用催化加氢的方法高产率地将羰基还原为羟基。用羰基合成法催化引入羰基。三步的催化剂均可回收再使用。如果考虑到第一步形成的乙酸可以回收，则该路线的原子经济性高达 99%。这是原子经济性绿色有机合成的优秀例子。该合成路线的反应式如下：

2. 环境友好溶剂

有机合成中大量有机溶剂的应用既会污染环境，又是不安全的重要根源。因此不用溶剂或用环境友好、无毒且易回收的介质来代替有机溶剂，这是绿色有机合成的又一重要方面。

不用溶剂，仅搅拌、研磨或熔融反应物，对某些反应(如 Michael 反应、Knoevenagel 缩合、醇醛缩合)常可获得很高的产率。

Michael 反应：

Knoevenagel 缩合反应：

醇醛缩合反应：

大多数有机化合物在水中的溶解性差，并且某些试剂在水中会分解，因此应避免用水作为反应介质。但是水是地球上最丰富的“溶剂”，价廉无毒。水相有机反应的研究已表明以水为介质溶剂对一些重要的有机转化十分有益，有时可提高反应速率和选择性。例如：

超临界流体是指温度、压力超过其临界温度和临界压力时的状态的流体。常用的超临界流体为超临界二氧化碳（supercritical carbon dioxide，$scCO_2$）。二氧化碳无毒、不燃烧、价格低廉，作为反应溶剂和萃取溶剂有许多优点，正受到广泛的重视。例如：

超临界二氧化碳用于一些反应不仅免除使用有机溶剂，同时能提高转化率。例如：

离子液体（ionic liquid，IL）是有机盐，熔点低于 100 ℃，许多离子液体的熔点低于室温，称为室温离子液体。离子液体的外观像水或甘油。常见的室温离子液体是 N,N'-二烷基咪唑鎓盐、N-烷基吡啶鎓盐。离子液体具有温度区间大（可达 300 ℃），热稳定性高，不挥发，非可燃性，可溶解许多无机化合物、有机化合物和有机金属化合物，容易回收等优点，因此离子液体能作为许多有机反应的良好介质。例如，用 Pechemann 反应合成香豆素衍生物时一般用硫酸、三氯化铝等催化，改用 Lewis 酸离子液体催化可大大缩短反应时间并免除使用其他有机溶剂。例如：

钯催化的烯丙基化反应在离子液体中可以得到很高的产率，是因为烯丙基钯

中间体可以以阳离子形式自由存在于离子液体中，而在有机溶剂(如四氢呋喃)中则以离子对形式存在。例如：

OAe　+ NuH　$\xrightarrow[\text{[BMIM]BF}_4]{\text{Pd(OAc)}_2\text{ / PPh}_3}$　Nu

NuH = COOMe/COOMe,　COMe/COOMe,　COMe/COMe,　CN/COOMe,

OAe　$\xrightarrow{\text{Pd(OAc)}_2\text{/PPh}_3}$　[BMIM]BF_4 → Ph, Ph, $Pd^{\oplus}$, Ph_3P, PPh_3 + $AcO^{\ominus}$；THF → Ph, Ph, $Pd^{\oplus}$, $AcO^{\ominus}$, Ph_3P, PPh_3

3. 环境友好的催化反应

在合成中应用有效的催化反应是实现环境友好的重要方面。例如，用催化加氢的方法还原硝基、氰基、羰基等官能团不仅转化率高，并且可免除化学还原剂产生的废渣废液。一些新的催化反应(如 Sharpless 反应、Heck 反应、过渡金属配合物催化的羰基化反应等)是提高反应选择性和转化率，减少分离步骤，减少污染物的成功例子，并已广泛用于实验室和工业生产中。一些传统的有机反应在常用化学品的合成中广泛应用，但常给环境带来不利影响。例如，Friedel-Crafts 酰化反应，一般要应用两倍摩尔数的无水三氯化铝为催化剂，造成大量的废弃物。近年的研究采用负载三氯化铝、磺酸盐或其他路易斯酸的中孔固体(如中孔分子筛)来催化 Friedel-Crafts 酰化反应。催化剂可过滤移去，并可活化循环使用。例如，用中孔分子筛 MCM-41 负载三氯化铝催化 Friedel-Crafts 酰化反应有很高的转化率：

+ O, Cl　$\xrightarrow{\text{MCM-41-AlCl}_3}$　O　(>90%)

生物酶催化有机反应有很高的化学选择性、区域选择性和立体选择性，反应条件温和并且环境友好。联合应用生物酶催化和化学合成常可简化合成路线、提高总产率，并且减少废弃物。

例 46

酵母ATCC14462

(1) p-$O_2NPhCHO$

(2) NaOH, O_2

DMSO

H_2NHNAc

EtOH, HCl

CH_3SO_2Cl

Et_3N

(1) $LiOBu^t$, THF

(2) Pd/C, H_2

在 5 H-苯并草类药物的原化学合成方法中，要使用大量溶剂并产生有毒含铬废液。在酶-化学合成方法中，关键的一步是采用固定化酵母还原酮羰基为(S)-手性醇，产率为 96%，ee 值高达 99.9%。氧化一步用空气氧化代替原合成路线的三氧化铬氧化，总产率从 16% 提高到 51%。

4. 利用可再生资源

利用可再生资源作为有机合成的原料是绿色有机合成的战略性目标。目前有机合成原料大多来自石油资源。在可以预见的几代人之内，石油资源在进一步减少，有机合成必然要转向以可再生资源为基本原料。例如，合成尼龙-66 的原料己二酸是以石油化工为基础产生的，文献已报道用生物催化方法将农副产品加工生成的葡萄糖转化为邻苯二酚和己二酸。

从石油资源合成己二酸的反应式如下：

H_2 / Pt　O_2 / cat　HNO_3　己二酸

从可再生资源合成己二酸的反应式如下：

D-(+)-葡萄糖 —E.coli→ … → … —O_2/NADPH→ … —H_2/Pt/C→ 己二酸

在结构比较复杂的化合物的合成中，绿色合成可能只是其中的部分步骤。绿色合成导向的有机合成需要对传统的、常规的合成反应和步骤进行理论上和技术上的全面发展和创新，这是对有机合成化学的挑战，同时也为有机合成化学革命性的进步提供了前所未有的机会。

10.12　合成设计综合练习

例 47　设计合成化合物：

分析：这是 α_2-受体激动剂，降血压新药。打开内酯环后有 1,3-和 1,4-二含氧官能团关系存在。切断与活性亚甲基相连的羟乙基后再切断 1,3-二羰基。三元环用分子内亲核取代反应获得。

dis　dis 1,4-　dis 1,3-　dis

$H_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-\overset{\ominus}{C}HCH_2CH_2Cl$ ⟹ … dis ⟹ … OEt + …

合成：

… OEt + … —NaOEt→ … —HCl→ $H_3C-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-CH_2CH_2CH_2Cl$ —NaOH/TEBAC→ …

—$H_3CO-\overset{O}{\overset{\|}{C}}-OCH_3$ / $NaNH_2$→ … CH_3 —环氧乙烷 / NaOEt, EtOH→ …

例 48　设计合成化合物：

分析：这是含有四、五、六元环的化合物，切断时注意尽量不要变换成难以合成的七元或七元以上的化合物。

合成：

例 49　设计合成化合物：

分析：在羰基旁添加致活基乙氧羰基后变为 1,3-二羰基逆向切断，保持分子的对称性，使合成简化。

合成：

(1) KMnO$_4$ (2) CH$_2$N$_2$；LiAlH$_4$；H$^+$；(1) NaOEt (2) H$^{\oplus}$, △

例 50　设计合成化合物：

分析：首先打开内酯环，然后进行官能团逆向变换，可以看到这个化合物包含了 1,4-、1,5-和 1,6-二羰基的关系，所以有多种逆向切断方式。如下所示：

Woodward 用上述所有途径成功合成了目标产物，但认为由 a 到 c 这条路线即以丁二酸二酯为起始原料的路线较好。

合成：

例 51　β-桉叶油醇(β-Eudesmol)的合成：

分析：β-桉叶油醇分子结构的骨架是一个反式十氢萘，C-4 上有环外双键，C-7 上有平伏的 2′-丙醇基。β-桉叶油醇的逆向合成分析可以先切断十氢萘碳架上的取代基。C-4 位亚烯基切断为酮羰基，正向反应是典型的 Wittig 反应。在 C-7 位转变成卤代烃，正向反应可通过连续两次 Grignard 反应完成。十氢萘碳架的构建可利用 Robinson 成环反应。

合成：桉叶油醇的双环碳架由 α-甲基环己酮和 3-丁烯-2-酮经 Michael 加成和醇醛缩合(Robinson 成环)得到。α,β-不饱和酮烯醇化转变为二烯醇的苯甲酸酯，经硼氢化钠还原为 β,γ-不饱和醇。然后用三溴化磷处理转化为溴化物。由于涉及双键参与形成高烯丙基碳正离子，因此得到构型保持产物。接着溴化物转化为 Grignard 试剂，与二氧化碳作用后用重氮甲烷进行酯化，然后通过 Grignard 反应制备叔醇。烯键经硼氢化-氧化反应，C-4 转化为酮羰基。由于 C-10 位的角甲基和 C-7 位取代基的立体控制，烯键的硼氢化反应主要生成反式十氢萘骨架。同时在碱性条件下，4-酮羰基的烯醇化也可将顺式结构转变为较稳定的反式十氢萘碳架。最后用 Wittig 反应完成 β-桉叶油醇的合成。反应式如下：

NaOEt　BzCl　OBz　$NaBH_4$

OH　PBr_3　Br　(1) Mg　(2) CO_2　(3) CH_2N_2　COOMe

(1) MeMgI　(2) $H_3O^{\oplus}$　Me　OH　Me　(1) BH_3/THF　(2) H_2O_2, $OH^{\ominus}$　(3) CrO_3　O　H　Me　Me　OH

$H_2C{=}\overset{\oplus}{P}Ph_3\ Br^{\ominus}$　CH_2　H　Me　Me　OH

例 52　(－)-薄荷醇的合成。

薄荷醇(menthol)是精油的成分，用做香料。其结构式如下：

OH

分析：

(−)-薄荷醇 ⟹ 长叶异薄荷醇 ⟹ 香茅醛 ⟹ 烯胺 ⟹ 烯丙胺 ⟹ 月桂烯 ⟹ β-蒎烯

薄荷醇分子中有三个手性碳原子。薄荷醇可以由长叶异薄荷醇的氢化得到。后者可以由(*R*)-香茅醛在 Lewis 酸催化下起 ene 反应得到。这一 ene 反应是立体专一性反应，在形成六元环的同时生成两个相邻的手性中心。香茅醛的醛基可由相应的烯胺转化而来，而烯胺可由相应的烯丙胺异构化得到。在丁基锂作用下，由 β-蒎烯热解产生的月桂烯与仲胺反应能得到立体选择性很好的烯丙胺。问题是烯丙胺异构化为烯胺是否能产生所要求的手性。日本化学家野依良治用手性双膦配体铑配合物催化实现了这一转化，产率为 100%，*ee* 值大于 98%（Noyori 不对称氢化反应）。这一成果在日本高砂公司实现了工业化。

合成：

$\xrightarrow{\Delta}$; $\xrightarrow[\text{HNEt}_2]{\text{BuLi}}$ [Li…NEt$_2$ 中间体] ⟶ NH$_2$ $\xrightarrow[100\ ℃]{[(\text{Rh}(S)\text{-DINAP})\text{COD}]^+\text{ClO}_4^-}$

NH$_2$ ⟶ CHO $\xrightarrow[\text{ene 反应}]{\text{ZnBr}_2}$ OH $\xrightarrow[\text{Ni}]{\text{H}_2}$ OH

例 53 合成电致发光化合物：

CH═CH— S O O

分析：目标化合物左边是 9,9-二甲基芴的偶合，右边是芴基和噻吩环通过乙烯基桥联。

合成：正向合成可通过 Wittig 和 Suzuki 反应进行。反应式如下：

例 54　含卤的手性环八醚[(＋)-laurallene]是从 laurencia 类藻中分离得到的，对蚊子幼虫有很强的杀灭活性。一些研究组研究了它的合成方法，发现化合物手性环八醚是其重要的中间体。下面阐述该中间体的合成路线。

(+)-laurallene　　　手性环八醚

分析：

八元环的形成采用末端双烯的闭环复分解（RCM）反应。环醚环 C-6 和 C-7 的 *S*-构型的构建通过不对称醇醛缩合反应完成。起始原料由（*R*）-苄基缩水甘油醚和乙烯基溴化镁在铜粉催化下得到。

合成：

反应第一步是 Williamson 醚合成。化合物 **2** 和氢化钠作用生成醇钠，和溴

乙酸钠反应后用盐酸酸化得到羧酸 **3**。接着与草酰氯反应形成酰氯 **4**。然后加入 Evans 手性辅助试剂生成(*R*)-4-苄基噁唑烷-2-硫酮衍生物 **5**。后者在路易斯酸四氯化钛和二异丙基乙胺(Hünig 碱)存在下形成 *Z*-构型烯醇化物 **6**。由于手性辅基的苄基遮盖了烯醇的 *Si* 面，因而与 3-丁烯醛的醇醛缩合反应在烯醇的 *Re* 面进行，生成立体异构体产物 **7**，非对映选择性高达 95∶5。用硼氢化锂还原并除去手性辅基，并用 TBSOTf /2,6-二甲基吡啶在两个羟基上导入叔丁基硅醚保护基得到化合物 **8**。最后用 RCM 反应闭环完成合成。

习　　题

一、合成下列化合物：

(1) H_2N … CH_2 … NH_2　(2)　(3)

(4)　(5) OH, O, O　(6) O, $COOC_2H_5$

(7) N H　(8) NO_2, Br, Br　(9)

(10) H, H, CHO　(11) H_3CO, H, NH, N, CH_2CH_3, O, SO_2NH_2

(12) O　(13) COOH　(14) O, O

(15) H_3C, H, OH, $HC{\equiv}C$, CH_2CH_3, H　(16) NH_2, O, OH, OH

二、逆向合成分析下列化合物并提出最佳的合成路线：

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

(6)

(7)

(8)

三、由指定原料设计合成立体选择性产物：

(1) [从D-ribose(D-核糖)合成]

(2) (从 $ArSO_2HN$ ... CH_2OH 合成)

(3) (从 H_3C— 合成)

第 11 章　复杂分子合成实例

本章介绍几个结构较复杂的化合物的合成，供读者阅读理解，巩固提高所学的有机合成知识。

11.1　阿伐他汀钙的合成

他汀(tatin)类药物是 HMG-COA 还原酶的抑制剂，能有效地抑制体内胆固醇的合成，因而是目前降低血液中总胆固醇含量，治疗冠心病和动脉粥样硬化的重要药物。其中阿伐他汀钙(atorvastatin calcium)是第一个全合成的对映纯的手性他汀药物。

阿伐他汀钙

阿伐他汀逆向分拆为三羰基化合物 **1** 和边链(3*R*,5*R*)-二羟基-7-氨基庚酸 **2**：

1　**2**

1 中三个羰基的位置是 1,3-和 1,4-位，因而逆向切断时必然出现“极性翻转”的合成子[1,2]。

1. 三羰基化合物 **1** 的合成

1 的切断有 a，b 两种方式：

按 a 方式切断的正向合成的原料比较容易得到。对氟苯甲醛 **3** 与 *N*-苯基-4-甲基-3-羰基戊酰胺 **4** 起 Knoevenagel 缩合，接着在 *N*-乙基噻唑衍生物催化下导致对氟苯甲醛极性翻转为酰基碳负离子，然后与 α,β-不饱和羰基化合物起 Michael 加成反应得到 **1**。

2. 边链 **2** 的合成

边链 **2** 分子中两个手性中心相隔一个碳原子，它的缩酮保护的衍生物文献已报道有以下多条合成路线。

1）以苹果酸为原料[3]

反应式如下：

2）以异抗坏血酸为起始原料[1,4]

反应式如下：

异抗坏血酸经氧化选择性氢化脱卤，硅醚保护醇羟基，氰化，然后在 CDI（*N*,*N*-羰基二咪唑）存在下与叔丁基丙二酸镁盐反应，去保护得到（*R*）-δ-羟基-β-酮酸酯。使用 $NaBH_4$ 和 Et_2BOMe 选择性还原酮羰基。二醇羟基经异丙叉保护后加氢还原氰基为氨基，完成边链 **2** 的缩酮保护的衍生物品合成。它的 *ee* 值达 99.5%。

3）以非手性的氯乙酰乙酸酯为原料

起始原料为 4-氯乙酰乙酸乙酯，工业上由双乙烯酮氯化得到。乙酰乙酸乙酯氯化只能得到 2-氯乙酰乙酸乙酯。反应式如下：

4）全不对称反应合成

例如，采用手性烯丙基硼试剂与醛作用，不对称烯丙基化可得到 *ee* 值为 96% 的高烯丙醇产物，经丙烯酰氯酰化，再用 Grubbs 钌催化环化，立体选择性

环氧化[5]，还原开环得到边链化合物 **2** 的缩酮保护的衍生物。反应式如下：

3. 阿伐他汀钙的合成

1 与含伯胺基的边链 **2** 经 Pall-Knorr 吡咯合成反应，然后用氢氧化钙作用成盐得到阿伐他汀钙。反应式如下：

11.2　多氧菌素的合成

多氧菌素是肽基核苷化合物，对致病真菌有强力的抑制作用。Gosh 等于 1999 年完成了(＋)-多氧菌素 J 的全合成[6]，共 24 步反应，总产率为 3%。其合成方法的特点是高立体选择性和汇聚式合成。

(+)-多氧菌素J

反向合成分析可将(＋)-多氧菌素 J 切断分成两个片断：5-氨基甲酰氧基多氧氨基酸 **5** 和胸腺核苷氨基酸 **6**。

5

6

1. 中间体 **5** 的合成

中间体 **5** 带羟基的 C-3 和 C-4 可利用酒石酸二甲酯中的两个手性碳。其反向合成分析为

5

5 的合成：

由酒石酸二甲酯经五步反应转化得到羟基保护的烯丙醇衍生物 **7**。**7** 经 Sharpless 不对称环氧化反应得到立体专一性产物 **8**。再经二异丙氧基二叠氮化钛区域选择性开环后用钯碳催化还原叠氮基为氨基。氨基被保护的二醇化合物 **9** 通过 $NaIO_4/RuCl_3$ 氧化为羧酸，然后用重氮甲烷酯化生成 **10**。**10** 用弱酸选择性脱除硅醚保护基得 **11**。后者用氯甲酸对硝基苯酚酯处理，生成的碳酸酯 **12** 氨解为氨基甲酸酯 **5**。

2. 中间体 **6** 的合成

中间体 **6** 的合成是将 *D*-核糖的羟甲基转变为氨基乙酸结构，其反向合成分析为

6 的合成：

中间体 **6** 的合成以甲基核糖苷为原料，用缩酮保护核糖 C-2 和 C-3 羟基得化合物 **13**。用草酰氯/DMSO 将羟甲基氧化为醛基(Swern 氧化)，然后在强碱条件下与膦酸酯起 Horner-Wadsworth-Emmon 反应生成 *E*-构型的 α,β-不饱和酯 **15**。用

DIBAH 把 **15** 还原为 *E*-构型的烯丙式醇 **16**。**16** 经过 Sharpless 不对称环氧化后用二异丙基钛叠氮试剂处理得到区域选择性开环产物 **18**。邻二醇经 $NaIO_4$/$RuCl_3$ 氧化裂解后用重氮甲烷酯化得到 **19**。用三氟乙酸除去缩酮保护基同时裂解甲基糖苷，然后用乙酐处理得三乙酯 **20**。在三氟甲磺酸酯催化下，**20** 与三甲基硅醚保护的胸腺嘧啶反应，选择性地生成 β-核苷 **21**，再经钯碳催化把叠氮基还原为氨基得到中间体 **6**。

3. (＋)-多氧菌素 J 的合成

用氢氧化锂水溶液把中间体 **5** 的酯基水解，然后用肽偶联剂 BOPCl(Castro 试剂)将水解后的中间体 **5** 与中间体 **6** 偶联，然后用三氟乙酸和氢氧化锂水溶液脱除 Boc 和缩酮保护基完成(＋)-多氧菌素 J 的合成。反应式如下：

11.3　生物碱 swainsonine 的合成

Swainsonine 是从豆类植物中分离得到的一种生物碱，是甘露糖的氮杂糖类似物，基本骨架是 1,2,8-三羟基八氢中氮茚，与羟基相连的碳原子的绝对构型分别是 1*S*,2*R*,8*R*，双环共同碳原子为 *R* 构型。由于 swainsonine 具有重要的生理活性，文献已报道多种合成路线，其中，Pearson 的合成路线最短并可以大量制备[7～9]。

swainsonine 的反向合成分析为：首先在氮原子的左侧添加羰基，然后同时切断酰胺键和 C—N 键，使双环中氮茚逆向转化成直链的 ω-氨基酸衍生物，同侧的两个羟基可以由烯键的不对称双羟化反应实现，因而可以逆向变换成烯键。生成的 γ,δ-不饱和羧酸酯，可以由 Claisen 重排得到，最后可逆向变换为四氢呋喃衍生物，它可由维生素 C 的氧化产物 *D*-赤酮酸内酯还原得到。如下所示：

swainsonine

swainsonine 的合成：

H_2O_2, K_2CO_3 / H_2O (94 %)

CSA, CH_3COCH_3

D-(–)-异抗坏血酸

22

DIBAH / CH_2Cl_2 (84 %)

23　24　25

(1) MgBr THF / (2) TBSCl, im, THF (87 %)

$H_3CC(OMe)_3$ / $C_6H_5CH_3$ / CH_3CH_2COOH cat

26　27

$H^{\oplus}$(cat) / –MeOH

△

28　29

$(DHQD)_2PHAL$ / $K_2OsO_2(OH)_2$ / $K_3Fe(CN)_6$ / *t*-BuOOH

30 → 31: (1) TBAF, THF; (2) MsCl, DMAP, Py (90 %)

31 → 32: NaN_3, DMSO, 80 ℃ (75 %)

32 → 33: $Pd(OH)_2$, H_2, MeOH

33 →: CH_3ONa, CH_3OH

→ 34 → 35: $BH_3 \cdot SMe_2$, THF, 80℃ (94 %)

35 →: HCl, THF, 25℃ (96 %)

起始原料 *D*-赤酮酸内酯 **22** 由维生素 C 经碱性过氧化氢溶液氧化得到。在樟脑磺酸催化下，**22** 和 2,2-二甲氧基丙烷作用形成缩酮 2,3-*O*-亚异丙基-D-赤酮酸内酯 **23**。**23** 经 DIBAH 还原得到半缩醛 **24**，**24** 可异构化为 **25**。**25** 的醛基和溴化乙烯基镁起亲核加成生成仲醇，然后在咪唑催化下，在非质子极性溶剂 DMF 中与 TBSCl 作用选择性保护了伯羟基。在微量酸(丙酸)催化下，**26** 和原乙酸三甲酯作用后加热起 Claisen 重排得到 γ,δ-不饱和酸酯的衍生物 **29**。以水合锇酸钾为非挥发性锇源，亚铁氰化钾为共氧化剂，二氢喹呐啶衍生物$(DHQD)_2PHAL$为配体，**29** 起 Sharpless 不对称双羟基化反应得到预测的双羟基化合物，4-位的羟基和末端酯基发生酯交换得到化合物 **30**。用去硅醚保护基的常用试剂(四丁基氟化铵，TBAF)除去 TBS 保护基，接着在 4-二甲氨基吡啶存在下，用甲磺酰氯处理得到双甲磺酸酯 **31**。用叠氮化钠处理，仅亲核取代伯甲磺酸酯基得到 **32**，接着催化加氢还原叠氮基为氨基。甲磺酸酯基是良好的离开基，氨基亲核进攻起 S_N2 反应，构型翻转并形成四氢吡咯环，同时氮原子亲核进攻分子内的内酯生成双环内酰胺 **34**。用硼烷二甲硫醚溶液还原为 **35**，然后稀盐酸水解除去亚异丙基保护基得到目标化合物 swainsonine。

11.4　HIV-1 抑制剂 TMC114 的合成

TMC114 是新一代的抗 HIV-1 药物，其结构式为

TMC114

按文献报道，TMC114 采用汇聚战略合成[10,11]。逆向合成分析得到两个关键中间体——手性双-THF-醇 **36** 和手性 α-氨基环氧化合物 **37**。

TMC114　36　37

1．**36** 的合成

手性双-THF-醇理论上有 8 种立体异构体，由于双环稠合的刚性，实际上只有如下四种立体异构体存在：

36

化合物 **36** 是其中的一种立体异构体。**36** 的合成是制备 TMC114 的关键。Quaedflieg[12a] 从天然手性元出发成功合成了 **36**，总产率 19%。它的逆向合成分析如下：

起始原料为 L-甘油醛，它可以从天然的手性化合物 *L*-古洛糖酸-1，4-内酯出发，经邻二羟基的保护，$NaIO_4$ 氧化得到。反应式如下：

甘油醛与丙二酸二乙酯起 Knoevenagel 缩合反应，然后在 DBU 存在下与硝基甲烷起 Michael 加成反应。由于底物手性诱导，主要得到 *syn* 产物（*syn*：*anti* ＝97：3）。反应式如下：

硝基化合物在酸性条件下起 Nef 反应，硝基转变为醛基，同时亚异丙基保护基被脱除，末端的羟基和醛基起分子内反应形成环状半缩醛，并且另一羟基和酯基发生酯交换得到五元环内酯和五元环半缩醛稠合的双环内酯缩醛化合物，经甲醇重结晶能达到很高的非对映纯度。然后水解、脱羧、还原内酯的羰基，最后用浓盐酸引发环化得到 **36**。反应式如下：

36 的另一种合成路线[12b]是通过 Wittig 反应和酸催化环化将 D-甘油醛转变为二氢呋喃酮衍生物，然后与 1,3-二氧杂环戊烷起光化学共轭加成。由于底物手性诱导，加成产物主要是反式（*trans*）异构体，酸催化成环得到 **36** 的差向异构体，通过 Mitsunobu 反应将醇羟基的构型翻转得到光学纯的 **36**。反应式如下：

TBDMSCl / Im; 二苯甲酮(摩尔分数为10 %) (82 %); (1) LAH,THF (2) HCl,THF/H_2O; (1) p-$NO_2C_6H_4CO_2H$, PPh_3, DEAD (2) LiOH/H_2O (77 %); 36 (*ee* 95 %)

2. **37** 的合成

化合物 **37** 比苯丙氨酸多一个碳原子，因此由其反向合成推导到起始原料 L-苯丙氨酸。同时化合物 **37** 含相邻两个手性碳原子，因而也可用甘油醛为起始原料。此外用 Sharpless 反应等不对称反应也能导入相邻两个手性中心。

1）以 L-苯丙氨酸为原料

L-苯丙氨酸的羧基直接还原转化为羟甲基，接着选择性氧化为醛基。然后经底物手性诱导的亲核反应得到新的手性中心，最后分子内亲核取代为环氧化合物[13]。反应式如下：

L-苯丙氨酸; (1) $Zn(BH_4)_2$ (2) BnBr, K_2CO_3; Py · SO_3; Li, $BrCH_2Cl$; (1)H_2,Pd / C (2)Boc_2O, NEt_3; KOH, MeOH; 37

另一种方法也可将 L-苯丙氨酸与 1,2-二卤代甲烷或重氮甲烷作用转化为氯甲基酮，然后手性催化剂存在下不对称还原羰基，能得到高 *de* 值的产物[14,15]。

(1) CH_2N_2 (2) HX; LDA, ICH_2Cl; Rh(S, S)-Tspen, HCOOH, Et_3N

2）以 L-甘油醛为原料

L-甘油醛与伯胺缩合的亚胺经底物手性诱导的亲核加成反应得到连有苄基的手性中心，然后选择性保护伯羟基并使仲羟基甲磺酰化，最后分子内环化为环氧化合物[16]。反应式如下：

3）烯丙醇的不对称环氧化

烯丙醇的不对称环氧化反应（Sharpless 环氧化反应）是构建邻位双手性碳的优良方法，因此 Sharpless 环氧化反应也已用于化合物 **37** 的合成中[17]。反应式如下：

3. TMC114 的合成[10,12b]

反应式如下：

Boc NH 37 → (H_2N-CH$_2$CH(CH$_3$)$_2$) → Boc NH OH NH → (O_2N-C$_6$H$_4$-SO_2Cl) → Boc NH OH N SO$_2$ NO$_2$ → Pd/C,H_2 → Boc NH OH N SO$_2$ NH$_2$ → CF_3COOH → H_2N OH N SO$_2$ NH$_2$ → 36, (Et)$_3$N, THF → TMC114

11.5　三环萜 longifolene 的合成

长叶烯(Longifolene)是一种三环萜，分子中有四个手性中心，因此它的合成不仅要考虑三环的构建，同时要考虑其立体化学。本节介绍 longifolene 具有代表性的合成路线。

longifolene

1) Corey 的合成路线[18]

Corey 等于 1964 年首次成功合成了 longifolene。其相应的逆向合成分析如下：

longifolene ⟹ 38 ⟹ 39 ≡ 39

在逆向合成分析中，**38** 中 C_7～C_{10} 的逆向切断将三环简化为双环，这是该方法的关键。二酮 **39** 中的 C-10 位的烯醇盐和 α,β-不饱和酮的分子内 Michael 加成反应能够实现它的正向合成。**39** 到 **40** 的逆向转变将七元环缩小成六元环，得到熟悉的十氢萘衍生物。其正向合成可以由频哪醇重排达到。Corey 的合成路线如下[18]：

合成从化合物 **42** 开始，首先用环状缩酮保护右环的羰基，然后通过 Wittig 反应将左环的羰基转变为烯键得到 **43**。将 **43** 的环外双键双羟基化，并将仲羟基选择性转变为磺酸酯 **44**。**44** 经频哪醇重排得到重排产物 **45**，接着在酸性条件下异构化为 α,β-不饱和酮 **39**。在高温条件下以三乙胺为碱使 **39** 起分子内 Michael 加成反应得到化合物 **38**。**38** 在强碱条件下甲基化得到 **46**。接着两步还原将两个处于不同环境下的两个羰基分别还原为亚甲基和羟基。最后 **47** 中的 C_{11} 上的羟基通过氧化、甲基锂对羰基的亲核加成、脱水转变为亚甲基，从而完成了 longifolene 的全合成。

2）Volkmann 的合成路线[19]

Volkmann 于 1975 年也完成了 longifolene 的全合成，其逆向合成分析如下：

$$H_3C\ \ CH_3 \quad 48 \quad 49 \quad 50$$

$$51 \equiv \text{HO-cyclopentenyl}-C(CH_3)_2-CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CCH_3 \quad 51$$

关键的中间体是 **51**，它可以看做是阳离子 **52**。

$$\text{(cyclopentenyl cation)}-C(CH_3)_2-CH_2CH_2CH_2C{\equiv}CCH_3 \quad 52$$

52 通过分子内阳离子环化能形成 **53**，从而构建了 longifolene 的三环基本碳架。环化反应机理如下：

$$51 \longrightarrow 52 \longrightarrow [\ \ ] \longrightarrow [\ \ ] \longrightarrow 53$$

相应的全合成路线如下：

$$CH_3C{\equiv}CCH_2CH_2CH_2I \xrightarrow[(2)CuI]{(1)i\text{-}BuLi} [CH_3C{\equiv}CCH_2CH_2CH_2]_2CuLi\ (54) + \text{2-isopropylidenecyclopentanone}\ (55)$$

$$\xrightarrow{CH_3COCl} 56\ (\text{OAc}) \xrightarrow[(3)ArCOO^{\ominus}]{(1)CH_3Li,\ (2)Br_2} 57$$

$$\xrightarrow[(2)H_3O^{\oplus}]{(1)LiAlH_4} 53 \xrightarrow[NaBH_3CN]{ZnBr_2} 58 \xrightarrow[(2)RuO_4,\ IO_4^{\ominus}]{(1)H^{\oplus}} 49$$

二烃基铜锂 **54** 和环外 α,β-不饱和环戊酮 **55** 共轭加成并形成烯醇酯 **56**，继而转化为环内 α,β-不饱和酮衍生物 **57**。然后将酮羰基还原为羟基，继而在酸性条件下起分子内阳离子环化反应得到关键的中间体 **53**。将 **53** 分子中的桥头叔醇羟基还原除去得到 **58**。接着环内双键异构化为环外双键，然后由 RuO_4/IO_4^- 试剂裂解为酮 **49**。在强碱 LDA 存在下，在羰基的 α-位甲基化得到 **48**，最后酮羰基与甲基锂亲核加成，然后起消去反应形成环外双键，完成 longifolene 的全合成。

3）Schltz 的合成路线[20]

longifolene 也可以邻甲氧基苯甲酸酯为起始原料合成[20]。其合成路线如下：

邻甲氧基苯甲酸甲酯经 Birch 还原和 Tandem 烃化生成化合物 **59**，接着异构化、水解去缩醛保护基得到 **60**。**60** 的脂肪族醛基和 *N*-氨基环丙啶衍生物 **61** 作用生成环丙啶亚胺中间体，分解产生的重氮化合物起分子内的 1,3-偶极环加成反应转变成偶氮化合物 **62**。偶氮化合物热解放出氮气形成双自由基中间体 **63** 或

64，双自由基分子内偶合闭环得到希望的三环碳架 **65**。催化加氢还原烯键，水解脱羧后生成 **49**。然后按照上面的方法完成 longifolene 的全合成。

4）longifolene 的不对称合成路线

如果使用邻羟基苯甲酸甲酯和 *L*-脯氨醇的缩合产物 **66** 为原料，由于手性中心的诱导作用，经 Birch 还原后起不对称 Tandem 烃化反应，生成对映纯的中间产物 **67**，**67** 经处理后得到 **68**。反应式如下：

按以上相同的反应步骤可以得到与天然 longifolene 相同构型的对映体[20]。

longifolene 的另一种不对称合成路线[21,22]的关键步骤是分子内的 Diels-Alder 反应。其合成路线如下：

环戊二烯与乙酰环氧乙烷 **69** 在四氢吡咯催化下缩合生成 **70**。**70** 与甲基锂作用后形成环丙烷羟甲基衍生物，它的羟基与(－)-蓋醇(menthol)的氯甲酸酯反应生成非对映异构体，拆分得到光学活性的化合物 **71**。用活性二氧化锰氧化羟基为醛基后，在强碱 LDA 存在下，与 3-甲基丁烯酸酯作用，烯酸酯的 γ-位烃化后环化形成吡喃酮环化合物 **72**。用三氟化硼/甲醇溶液开环得 **73**，然后吡喃酮环作为亲二烯体与环戊二烯基起分子内的 Diels-Alder 反应得到 **74**。接着催化加氢还原烯键，用氢化铝锂还原酯基为醇并乙酰化保护伯羟基。将 **75** 黄原酸酯化，中间体在偶氮二异丁腈(AlBN)存在下用三丁基锡氢化物还原得到化合物 **76**。用碘化三甲基硅烷(TMS-Cl，NaI)裂解 **76** 分子中的甲醚为醇，用上面相同的方法还原除去羟基得到 **77**。最后 **77** 通过酯的热解消去形成环外甲烯基完成 longifolene 的全合成。

11.6　天然产物 epothilone A 的合成

Epothilone A 是 1993 年从黏细菌中分离得到的抗肿瘤物质。epothilone A 的结构虽然与紫杉醇(taxol)差异甚大，但抑制细胞分裂的模式类似，抗肿瘤活性比紫杉醇高 1000 倍。

epothilone A

Shinzer[23]从丙二醇出发，以 16 步反应和 1.5% 的产率完成其全合成。Epothilone A 的反向合成分析如下：

80　epothilone A　79　78

Epothilone A 可以反向切断分成 **78**、**79** 和 **80** 三个建筑单元。**78** 和 **79** 可以通过高立体选择性的羟醛缩合反应偶联(C_6/C_7)，然后和 **80** 酯化，最后通过 RCM 反应成环。

1）化合物 **78** 的合成

78 的合成从 1,3-丙二醇开始，一端的羟基由硅醚保护基(TBS)保护，另一端的羟基由 Swern 氧化剂氧化为醛基 **81**。然后 **81** 和巴豆基手性硼试剂作用，反应经过六元环的椅式过渡状态，生成的产物经氧化水解得到手性醇 **82**。**82** 由含催化量的硫酸铜的乙酸作用移去硅醚保护基，并和丙酮反应生成缩酮 **83**。接着 **83** 的烯键由 $NaIO_4/OsO_4$ 氧化断裂为醛 **84**，与格利雅试剂 EtMgBr 亲核加成得到仲醇 **85**，后者由四正丙基过钌酸铵(TPAP)/*N*-甲基吗啉-*N*-氧化物(NMO)氧化为酮 **78**。反应式如下：

2）化合物 **79** 的合成

79 的合成从 6-庚烯酸 **86** 开始。**86** 与亚硫酰氯反应形成的酰氯与 Evans 噁唑烷酮手性辅基试剂作用生成 *N*-酰基噁唑酮 **87**。接着与六甲基二硅胺钠(NaHMDS)作用形成(*Z*)-烯醇盐，由于钠离子和两个氧原子形成螯合环和异丙基遮盖分子底部，使亲核试剂碘甲烷从上面进攻，得到高立体选择性产物 **88**。**88** 中的 Evans 手性辅基由氢化锂铝还原除去，得到的手性伯醇 **89** 的羟基经 Swern 氧化剂氧化为手性醛 **79**。反应式如下：

3）化合物 **80** 的合成

化合物 **90** 臭氧化后经 Wittig-Horner 反应形成 *E*-构型烯键的化合物 **92**。然后选择性除去伯羟基的硅醚保护基，经 Dess-Martin 氧化剂（第 3 章）氧化为醛 **94**。**94** 经 Wittig 反应后除去硅醚保护基得到化合物 **80**。反应式如下：

4）**78**＋**79** 及衍生化

78 和 **79** 通过不对称羟醛缩合反应偶联。化合物 **78** 在 LDA 作用下形成 *Z*-构型的烯醇锂盐，亲核进攻化合物 **79** 的醛羰基，生成 *syn* 异构体。由于 **78** 和 **79** 分子中手性结构的“匹配对”立体定向，因而只生成 *syn* 非对映异构体 **95**。**95** 的环状缩酮结构在对甲苯磺酸吡啶鎓盐（PPTS）存在下酸解，接着游离的醇羟基与十分活泼的硅烷基化试剂（TBSOTf）作用形成 TBS 硅醚。然后用樟脑磺酸

(CSA)在温和条件下选择性除去伯羟基的硅醚保护基，接着用重铬酸吡啶鎓盐(PDC)氧化为羧酸 **96**。反应式如下：

78 + 79 —LDA, THF, −78 ℃→ 95

—(1) PPTS, MeOH, 25 ℃; (2) TBSOTf, −78 ℃; (3) CSA, MeOH, 0 ℃; (4) PDC, DMF, 25 ℃ (42 %)→ 96

5）epothilone A 的合成

化合物 **96** 的羧基和化合物 **80** 的羟基的酯化在 DCC(二环己基碳酰二亚胺)和 4-二甲氨基吡啶(DMAP)存在下酯化，生成 **97**，然后在 Grubbs 催化剂存在下两个末端烯键间起 RCM 反应形成大环化合物 **98**，接着用氟离子除去所有硅醚保护基，最后用二甲基二氧杂环丙烷为氧化剂，选择性环氧化环内烯键为环氧化物完成 epothilone A 的全合成。反应式如下：

96 + 80 —DCC, DMAP, CH_2Cl_2, 25 ℃ (80 %)→ 97

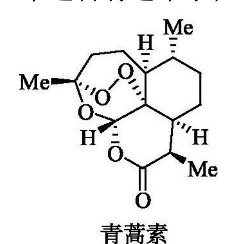
97 —Grubbs cat, CH_2Cl_2, 25 ℃ (94 %)→ 98

—(1) HF, CH_3CN / H_2O, 25 ℃; (2) 二甲基二氧杂环丙烷, CH_2Cl_2, −25 ℃ (35 %)→ epothilone A

11.7　抗疟疾药青蒿素的合成

青蒿素(arteannuim)是我国科学家从中草药青蒿中分离得到的一种抗疟疾化合物。青蒿素是含过氧基桥的倍半萜内酯，五个氧原子共处于同一平面上，并且分子

中还含有七个手性中心。这些结构特点使青蒿素成为富有挑战性的合成目标分子。



青蒿素

我国上海有机化学研究所周维善院士等对青蒿素的合成做了开创性工作，1983 年完成其全合成[24,25]。青蒿素是我国自主开发的抗疟疾药物。在青蒿素的逆向合成分析中，首先切断不稳定的过氧桥，打开内酯和缩醛环，然后依次分拆去醛基、甲基乙基酮边链，推导得到(*R*)-香茅醛 **99** 或异胡薄荷醇 **100**。

1）青蒿素的逆向合成分析

逆向合成路线分析示意如下：

2）青蒿素的合成

首先在 Lewis 酸溴化锌催化下，(*R*)-香茅醛 **99** 起分子内的 ene 反应得到异胡薄荷醇 **100**。由于(*R*)-香茅醛分子中已有手性中心的控制，ene 反应的主要产物是预期的取代基都在 e-键上的产物。异胡薄荷醇 **100** 经硼氢化-氧化反应得到化合物 **101**，经苄基保护伯羟基、氧化仲醇得到 **102**。**102** 在过量 LDA 存在下与 α,β-不饱和酮起 Michael 加成反应后得到二酮化合物 **103**，接着在碱性条件下起分子内醇醛缩合反应得到 **104**。**104** 中的烯酮在吡啶中经硼氢化钠彻底还原后再用 Jones 试剂氧化得到 **105**。在分子 **105** 中，1-和 6-氢与最终目标分子所要求的构型是一致的。**105** 与溴化甲基镁亲核加成后脱水，再经脱苄、Jones 试剂氧化和重氮甲烷酯化得到 **107**。**107** 经臭氧氧化得到 **108** 然后用 1,3-丙二硫醇选择性保护酮羰基，用原甲酸三乙酯与醛基作用形成缩醛并加热失去一分子甲醇得到化合物 **110**。在汞盐存在下脱硫代缩酮保护基得到 **111**。最后在有光敏剂的甲醇溶液中，在高压汞灯照射下通氧使双键氧化形成过氧化中间产物，然后在氯化氢存在下环化得到 **112**。**112** 在高氯酸溶液中经分子内酯基-缩醛-缩酮之间的多米诺(Domino)环化反应得到目标化合物青蒿素。反应式如下：

11.8　抗菌素 erythromycin A 的合成

红霉素(Erythromycin)是一类高效的大环内酯抗菌素，它们的全合成一直是有机合成化学家追求的重要目标。Corey 和 Woodward 分别与 1978 年和 1981 年合成了对映纯的 erythromycin B 之后多个研究组以独特的方法进一步发展了高立体选择性合成，其中 Hoffmann 于 1993 年报道的 erythromycin A 的合成[26]是步骤较短的合成路线，总产率达 10% 。

erythromycin A

1）Erythromycin A 的逆向合成分析

Erythromycin A 的逆向合成分析示意如下：

首先将内酯键切断成为含多个羟基(C-3，C-5，C-9，C-11)和甲基侧链(C-2，C-4，C-8，C-10)的开链脂肪酸。这些相邻的甲基和羟基的两个手性碳碳键切断成为碳亲核试剂和醛羰基。其正向合成能通过不对称的醇醛缩合或不对称的硼烯丙基化反应构建 C-2 和 C-3、C-4 和 C-5、C-8 和 C-9、C-10 和 C-11 的手性中心；而其他的手性中心 C-6、C-12 和 C-13 则能通过如 Sharpless 环氧化反应构建。

2）Erythromycin A 的合成

首先烯丙基醇 **113** 通过 Sharpless 环氧化和随后的 Swern 氧化转化成环氧醛 **114**。用路易斯酸(如 $SnCl_4$)催化环戊酮亲核进攻环氧化物，导致手性中心构型翻转并形成缩酮 **115**。利用手性烯丙基硼试剂与化合物作用起不对称巴豆基化反应，从而构建 C-10 和 C-11 的两个手性中心 **116**(*de* 98%)[(*Z*)-烯丙基硼试剂生成 *syn* 产物，(*E*)-烯丙基硼试剂生成 *anti* 产物)。接着与对甲氧基苄氯(PMBCl)作用使 C-11 羟基由对甲氧基苄醚保护。然后再次进行不对称巴豆基化反应，随后用 DDQ 氧化对甲氧基苄醚形成保护二醇的对甲氧基苯甲醛缩醛，臭氧化反应生成的醛与稳定的磷叶立德试剂作用得到 *E*-构型的 α,β-不饱和酯 **119**，还原后形成 *E*-构型的烯丙式醇 **120**，经 Sharpless 环氧化、NMO 氧化剂氧化将醇羟基氧化为醛 **121**，再次进行不对称巴豆基化反应，然后氢化铝锂还原开环构建 C-5 和 C-6，类似的步骤构建了其他手性中心。最后将烯键氧化为羧酸 **124**，通过三氯苯甲酸酐作用，活化羧基后生成大环内酯 **125**，选择性氧化后完成目标化合物的合成。反应式如下：

Cy, Cy, B, O, O (81%) → **116** (OH, 10, 11)

(1) PMBCl, NaH (97%)
(2) O_3, PPh_3 (97%)
→ **117** (OBMP, 10, CHO, 11)

Cy, Cy, B, O, O (80%) → **118** (OBMP, OH, 11, 10, 9, 8)

(1) DDQ (79%)
(2) O_3, PPh_3 (90%)
(3) $Ph_3P{=}C(CH_3){-}COOEt$ (91%)
→ **119** (PMPh, 11, 10, 9, 8, 7, E, COOEt, 6)

LAH (99%) → **120** (PMPh, 11, 10, 9, 8, 7, E, CH_2OH, 6)

(1) *t*-BuOOH, $Ti(OPr^i)_4$, (+)-DET (90%)
(2) NMO (96%)
→ **121** (PMPh, 11, 10, 9, 8, 7, CHO, 6)

(1) Cy, Cy, B, O, O
(2) LAH (72%)
(3) PMBCl, NaH (97%)
→ **122** (PMPh, OPMB, 11, 10, 9, 8, 7, 6, HO)

(1) NMO, OsO_4(cat); (2) $NaIO_4$, THF
(3) Cy, Cy, B, O, O (70%)
(4) DDQ (82%)
→ **123** (PMPh, PMPh, 11, 10, 9, 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2, 1, HO)

(1) NMO, OsO_4(cat)
(2) $NaIO_4$, THF
(3) CrO_3, H_2SO_4
→ **124** (PhMP, 9, 8, 10, 7, OH, 12, 11, H, 6, 13, 5, 4, 2, 3, HOOC, 1, PMPh)

(1) TNT, HCl (86%)
(2)(2,4,5-Cl-PhCO)$_2$O (68%)
(3) HCl, MeOH (77%)
→ **125** (OH, 9, 8, 10, HO, 12, OH, 7, OH, 11, H, H, 6, 13, 14, 5, OH, H, 4, O, 1, 2, 3, OH)

$H_3C{-}C_6H_4{-}CH(OCH_3)_2$, CSA (83%)
→ **126** (OH, 9, 8, 10, HO, 12, OH, 7, OH, 11, H, H, 6, 13, 5, H, 4, O, 1, 2, 3, PhMe)

(1) PCC (80%)
(2) Pd / C, H_2
(82%)

erythromycin A

11.9　Prelog-Djerassi 内酯的合成

Prelog-Djerassi 内酯(简写作 P-D-内酯)是抗生素的降解产物。它的开链前体分子中有三个甲基为支链的手性碳和仲醇手性碳。如下所示：

文献已报道 P-D-内酯的合成路线有二十余种，这里介绍几种合成对映体产物的路线。

1）降冰片酮为原料的合成路线[27]

反应式如下：

A: LDA, CH_3I

B: (1) MCPBA (2) BF_3

C: (1) $LiAlH_4$ (2) H_2, Pt

D: (1) TBDMS-Cl (2) CrO_3-Py

E: MCPBA

F: LDA, CH_3I

G: (1) LDA (2) $H^{\oplus}$ (3) CrO_3

降冰片酮中 C-7 上的甲基的构型为目标产物 P-D-内酯中 C-4 的构型，而内酯中的 C-3 上的羟基、C-2 和 C-6 上的甲基的构型必须相对 C-4 的构型构建。在步骤 A 中，由于羰基的 α-烃化主要生成是外型(exo)产物，因而相应 P-D-内酯的 C-2 构型被建立。在步骤 B 中，过氧酸氧化发生 Baeyer-Villiger 重排，然后 Lewis 酸催化引起烯丙基同面重排(allylic suprafacial rearrangement)，形成两个五元环互相顺式稠合的双环内酯。反应式如下：

双环内酯的内酯键和环内双键分别由氢化锂铝和催化氢化还原(步骤 C)，然后用硅醚基保护伯羟基，接着氧化环上的仲羟基为羰基。步骤 E 是 Baeyer-Villiger 重排反应。由于在这个重排反应中，转移基团(migrating group)的构型在重排后保持不变，因此确定了 C-3 羟基的立体化学。步骤 F 在内酯羰基的α-C 原子上甲基化，该反应的立体选择性较低。但由于甲基化产物形成的烯醇酯容易差向异构化，当加入酸时，能够得到在垂直方向上质子化的动力学控制产物，因此确立了 C-6 的构型。最后(步骤 G)，用三氧化铬氧化已脱去硅醚保护基的伯羟基得到对映纯的目标产物。

2）运用双不对称合成反应[28]

反应式如下：

起始原料由 *meso*-2，4-二甲基戊二酸制备。内消旋的二酸的构型确立了 P-D-

内酯的 C-4 和 C-6 的构型。这一合成路线应用了手性醛和手性烯醇锂盐或手性烯醇硼化合物的双不对称醇醛缩合反应(步骤 A 和 A′)，因此获得相当高的立体选择性产物。

3）运用动力学拆分[29]

反应式如下：

meso-2，4-二甲基戊二酸酐和手性噻唑啉作用生成双酰胺(步骤 A)。双酰胺的两个酰胺羰基的立体化学并不相同，因此和哌啶作用时导致动力学拆分(步骤 B)。经硼氢化钠还原得手性醛(步骤 C)。在步骤 D 中，运用手性烯醇锡盐和手性醛起双不对称醇醛缩合反应。最后加热内酯化并水解除去噻唑啉基得光学纯的 P-D-内酯。

4）运用手性辅基[30]

反应式如下：

在步骤 A 中，由于手性辅基噁唑环上苯基和甲基对环上方的遮盖，因而烃化时较大的基团在环的下方，从而确定了产物中 C-4 的构型。在步骤 C 中，手性醛和含手性辅基的烯醇硼化物起双不对称醇醛缩合反应，确立了产物的 C-2 和 C-3 的构型。

5）运用手性催化剂[31]

反应式如下：

Honda 的合成路线的特点是运用了催化不对称环氧化反应。*meso*-2,4-二甲基戊二酸酐为起始原料确保了 P-D-内酯中的 C-4 和 C-6 的构型。步骤 B 中，羟甲基经 DMSO/$(COCl)_2$ 氧化后再进行 Wittig 反应。步骤 C 是 Sharpless 不对称环氧化反应，然后用 Red-Al 还原开环(步骤 D)。最后除去保护基、氧化并内酯化得到光学纯的 P-D-内酯。

11.10　抗癌药紫杉醇的合成

紫杉醇是从红豆杉树皮中分离得到的具有很强的抗癌活性的化合物，已广泛

用于临床治疗。紫杉醇分子中含稠合的两个六元环、一个八元环和一个四元醚环，并含有两个手性碳的侧链，共有十一个手性碳。由于红豆杉资源有限，因此合成紫杉醇是20世纪最后10年对有机合成的重大挑战。在迎接这场挑战的过程中，再一次证明，在天然产物作为目标的合成中，必定要发展新的合成方法，特别是具重要意义的不对称合成方法。

紫杉醇的逆向合成分析如下：

紫杉醇 ⟹ 侧链部分 + 四环部分

可见，要合成紫杉醇就要先合成其侧链部分和四环部分。

1. 紫杉醇侧链部分的合成

紫杉醇侧链部分是 *N*-苯甲酰(2*R*,3*S*)-3-苯基异丝氨酸。文献已报道它的不对称合成有 Sharpless 环氧化法、不对称双羟基化、不对称氨基羟基化、Jacobsen 环氧化法、Evans 手性辅基诱导法、Mukaiyama 不对称醇醛缩合等多种方法。

1）Sharpless 环氧化法[32]

反应式如下：

a：(1) *t*-BuOOH，$Ti(OPr\text{-}i)_4$，(+)-DET；(2) $RuCl_3$，$NaIO_4$，$NaHCO_3$；(3) CH_2N_2；b：(1) Me_3SiN_3，$ZnCl_2$；(2) $H_3O^{\oplus}$；c：(1) H_2，Pd/C；(2) PhCOCl

2）不对称双羟基化法[33]

反应式如下：

a：(1)$(DHQ)_2$-PHAL，$K_2[OsO_2(OH)_4]$，$K_3[Fe(CN)_6]$；(2) TsCl，NEt_3；b：K_2CO_3，DMF，H_2O；c：(1) Me_3SiN_3，$ZnCl_2$；(2) $H_3O^{\oplus}$；d：(1) H_2，Pd/C；(2) PhCOCl

3）不对称氨基羟基化法[34]

反应式如下：

4）Jacobsen 环氧化法[35]

反应式如下：

a：Mn-Salen，4-苯基吡啶-*N*-氧化物，NaOCl；b：NH_3，EtOH；c：(1) $Ba(OH)_2$，H_2O；(2) PhCOCl

5）Evans 手性辅基诱导法[36]

反应式如下：

a：(1) *n*-Bu_2BOTf，Et_3N；(2) PhCHO；b：EtOLi，THF

6）Mukaiyama 不对称醇醛缩合法[37]

反应式如下：

a：$Sn(OTf)_2$，手性二胺，*n*-$Bu_2Sn(OAc)_2$，CH_2Cl_2；b：(1) Mitsunobu 反应，NaN_3，Ph_3P，DEAD，甲苯；(2) Ph_3P，H_2O，THF

2. 紫杉醇四环部分的合成

（1）紫杉醇四环部分的反向合成分析：

（2）紫杉醇四环部分的全合成路线[37]：

(1)CuBr,PhCO3-t-Bu
(2)CuBr
(3)OsO4,Py
(4)DBU
(5)Ac2O,DMAP
(6)PhLi
(7)HF,Py

（3）紫杉醇的全合成：

LiHMDS,THF

(1)HF,Py
(2)H2, Pd/C
Taxol

参　考　文　献

[1] Brower P L, Butler D E, Deering C F et al. The synthesis of (4R-cis)-1, 1-dimethylethyl 6-cyanomethyl-2, 2-dimethyl-1, 3-dioxane-4-acetate, a key intermediate for the preparation of CI-981, a high potent, tissue selective inhibitor of HMG-CoA reductase. Tetrahedron Lett, 1992, 33: 2279～2282.

[2] Roth B D. Preparation of anticholesteremic (R(R, R))-2-(4-fluorophenyl)-β, δ-dihydroxy-5-(1-methylethyl)-3-phenyl-4 ((phenylamino) carbonyl)-1H-pyrrolyl-1-heptanoic acid, its lactone form and salts thereof. Eur Pat Appl, 1991, 18EP409281, 1991.

[3] Wess G, Kesseler K, Baader E et al. Stereoselective synthesis of HR 780, a new highly potent HMG-CoA reductase inhibitor. Tetrahedron Lett, 1990, 31: 2545～2548.

[4] Sletzinger M, Verhoeven T R, Volante R P et al. A diastereospecific, non-racemic synthesis of a novel β-hydroxy-δ-lactone HMG-CoA reductase inhibitor. Tetrahedron Lett, 1985, 26: 2951～2954.

[5] Ram Reddy M V, Brown H C, Ramachandran P V. Asymmetric allylboration for the synthesis of the β-hydroxy-δ-lactone unit of statin drug analogs. J Organomet chem, 2001, 624: 239～243.

[6] Ghosh A K, Wang Y. Total Synthesis of (+)-Polyoxin J. J Org Chem, 1999, 64: 2789～2795.

[7] Pearson W H, Hembre E J. A Practical Synthesis of (−)-Swainsonine. J Org Chem, 1996, 61: 7217～7221.

[8] Hunt J A, Roush W R. 4, 5-Diisopropoxycarbonyl-B-[(E)-[(3′-menthofuryl)dimethylsilyl]allyl]-1, 3, 2-dioxaborolane, an Improved chiral reagent for the anti α-hydroxyallylation of aldehydes: application to the enantioselective synthesis of (−)-swainsonine. J Org Chem, 1997, 62: 1112～1124.

[9] Hembre E J, Pearson W H. Synthesis of the novel mannosidase inhibitors (3R)-and (3S)-3-(hydroxym-

ethyl)swainsonine. Tetrahedron，1997，53：11021～11032.

[10] Surleraux D L，Tahri A，Verschueren W G et al. Discovery and selection of TMC114，a next generation HIV-1 protease inhibitor. J Med Chem，2005，48：1813～1822.

[11] Nivesanond K，Peeters A，Lamoen D et al. Conformational analysis of TMC114，a novel HIV-1 protease inhibitor. J Chem Inf Model，2008，48：99～108.

[12] (a)Quaedfling P J L M，Kesteleyn B R R，Wigerinck P B T P et al. Stereoselective and efficient synthsis of(3*R*，3a*S*，6a*R*)-Hexahydrofuro[2，3-b]furan-3-ol，Org Letters，2005，7：5917～5920. (b) Ghosh A K，Leshchenko S，Noetzel M. Stereoselective photochemical 1，3-dioxolane addition to 5-alkoxymethyl-2(5*H*)-furanone：synthesis of bis-tetrahydrofuranyl ligand for HIV protease inhibitor UIC-94017(TMC114)，J Org Chem，2004，69：7822～7829.

[13] Beaulieu P L，Wernic D，Duceppe J-S et al. Large scale preparation of(2*S*，3*S*)-N-boc-3-amino-1，2-epoxy-4-phenylbutane：a key building block for HIV-protease inhibitors. Tetrahedron Lett，1995，36：3317～3320.

[14] Hamada T，Torii T，Onishi T et al. Asymmetric transfer hydrogenation of α-aminoalkyl α′-chloromethyl ketones with chiral Rh complexes. J Org Chem，2004，69：7391～7394.

[15] Heinsoo A，Radidaru G，Linask K et al. Synthesis of *N*-protected erythro-phenylalanylepoxides. Tetrahedron：Asymmetry，1995，6：2245～2247.

[16] Badorrey R，Cativiela C，Diaz-de-Villegas M D et al. Highly convergent stereoselective synthesis of chiral key intermediates in the synthesis of palinavir from imines derived from *L*-glyceraldehyde. Tetrahedron，2002，58：341～354.

[17] Catasus M，Moyano A，Pericas M A et al. A totally stereocontrolled route to *N*-methyl-γ-amino-β-hydroxy acids：asymmetric synthesis of the amino acid component of hapalosin. Tetrahedron Lett，1999，40：9309～9312.

[18] Corey E J，Ohno M，Mitra R B et al. Total synthesis of longifolene. J Am Chem Soc，1964，86：478～485.

[19] Volkmann R A，Andrews G C，Johnson W S. Novel synthesis of longifolene. J Am Chem Soc，1975，97：4777～4779.

[20] Schultz A G，Puig S. The intramolecular diene-carbene cycloaddition equivalence and an enantioselective birch reduction-alkylation by the chiral auxiliary approach. total synthesis of(±)-and(－)-longifolene. J Org Chem，1985，50：915～916.

[21] Bo Lei，Fallis A G. Direct total synthesis of(＋)-longifolene via an intramolecular Diels-Alder strategy. J Am Chem Soc，1990，112：4609～4610.

[22] Bo Lei，Fallis A G. Cycloaddition routes to tricyclo[$5.4.0^{1,7}.0^{2,9}$]undecanes：a direct total synthesis of(＋)-longifolene via an intramolecular Diels-Alder strategy. J Org Chem，1993，58：2186～2195.

[23] Schinzer D，Limberg A，Bauer A et al. Total synthesis of(－)-epothilone A Angew Chem Int Ed Engl，1997，36：523～524.

[24] Xu X X，Zhu J，Huang D et al. Total synthesis of arteannuin and deoxyarteannuin. Tetrahedron，1986，42：819～828.

[25] Zhou W S，Xu X X. Total synthesis of the antimalarial sesquiterpene peroxide qinghaosu and yingzhaosu A. Acc Chem Res，1994，27：211～216.

[26] Stürmer R，Ritter K，Hoffmann R W. Angew Chem Int Ed Engl，1993，32：161.

[27] Grieco P A，Ohfune Y，Yokoyama Y et al. Macrolide antibiotics. 1. total synthesis of the prelog-djeras-

si lactone and methynolide. J Am Chem Soc，1979，101：4749～4752.

[28] Masamune S，Hirama M，Mori S et al. Total synthesis of 6-deoxyerythronolide B J Am Chem Soc，1981，103：1568～1571.

[29] Nagao Y，Inoue T，Hashimoto K et al. A facile chiral synthesis of（+）-prelog-djerassi lactonic acid methyl ester using five-membered heterocyclic chiral reagents. J Chem Soc Chem Commun，1985，1419～1420.

[30] Evans D A，Bartroli J. Stereoselective reactions of chiral enolates. application to the synthesis of（+）-Prelog-Djerassi lactonic acid. Tetrahedron Lett，1982，23：807～810.

[31] Honda M，Katsuki T，Yamaguchi M. Total synthesis of protomycinolide IV. Tetrahedron Lett，1984，25：3857～3860.

[32] Denis J N，Greene A E，Serra A A et al. An efficient enantioselective synthesis of the taxol side chain. J Org Chem，1986，51：46～50.

[33] Denis J N，Correa A，Greene A E. An improved synthesis of the taxol side chain and of RP 56976. J Org Chem，1990，55：1957～1959.

[34] Kolb H C，VanNieuwenhze M S，Sharpless K B. Catalytic asymmetric dihydroxylation. Chem Rev，(Washington，DC，United States)1994，94：2483～2547.

[35] Deng Li，Jacobsen E N. A practical highly enantioselective synthesis of the taxol side chain via asymmetric catalysis. J Org Chem，1992，57：4320～4323.

[36] Commercon A，Bezard D，Bernard F et al. Improved protection and esterification of a precursor of the taxotere and taxol side chains. Tetrahedron Lett，1992，33：5185～5188.

[37] Mukaiyama T，Shiina I，Iwadare H et al. Asymmetric total synthesis of taxol. Chem Eur J，1999，5：121～161.

习　题

一、对下面天然产物的逆向合成分析提出正向合成方法：

（1）Isotelekin

(2) Aromandrene

(3) α-Bourbonene

(4) Caryophyllene

二、对下列化合物作逆向合成分析并写出正向合成：

（1）

(3*R*, 6*S*, 9*R*)-decarestrictine

（2）

三、Aphidicolin 是由发酵而得，具有抗病毒、抗癌等生理活性，而它的结构又十分独特。A、B 环为十氢萘骨架，C 环为连有有趣的[3.2.1]桥环的结构，连接点 C-9 为一个季碳。因此自 1972 年确定结构以来，曾有不少实验室从事它的合成研究。

aphidicolin

试说明下列合成方法中的各步反应以及成环和形成季碳的反应过程。

Li / NH_3(l)；TMSCl, TEA

MeLi；HCHO

$Li(Bu)_3BH$

$NaIO_4$ / OsO_4　NaH

LAH　EVE / $Hg(OAc)_2$　360 ℃

LAH / TsCl　$Na(CO)_4Fe$　aphidicolin

四、阅读有关文献，说明下列化合物的合成策略和步骤：

(1)　(+)-asteriscanolide

[1] Wender P A, Ihle N C, Correia C R D. Nickel-catalyzed intramolecular[4+4]cycloadditions. 4. enantioselective total synthesis of(+)-asteriscanolide. J Am Chem Soc, 1988, 110: 5904～5906.

[2] Paquette L A, Tae J, Arrington M P et al. Enantioselective double michael addition/cyclization with an oxygen-centered nucleophile as the first step in a concise synthesis of natural(+)-asteriscanolide. J Am Chem Soc, 2000, 122: 2742～2748.

[3] Booker Milburn K I, Cowell J K, Harris L J. A concise synthesis of 7-desmethylasteriscanolide and the discovery of an unusual fragmentation reaction to the related asteriscunolide skeleton. Tetrahedron, 1997, 53: 12319～12338.

（2）

HO　HO　O　O　O　O　HO

(+)-asimicin

［1］Cave A，Cortes D，Figadere B et al. Recent advances in the acetogenins of annonaceae. Recent Adv Phytochem，1993，27：167～202.

［2］Gu Z M，Zhao G X，Oberlies N H et al. Annonaceous acetogenins：potent mitochondrial inhibitors with diverse applications. Recent Adv Phytochem，1995，29：249～310.

［3］Tietze L F. Domino reactions in organic synthesis. Chem Rev，1996，96：115～136.

［4］Nelson D W，Gypser A，Ho P T et al. Toward an understanding of the high enantioselectivity in the osmium-catalyzed asymmetric dihydroxylation. 4. electronic effects in amine-accelerated osmylations. J Am Chem Soc，1997，119：1840～1858.

主要参考书目

杜灿屏，刘鲁生，张恒．2002. 21世纪有机化学发展战略．北京：化学工业出版社．

黄培强，靳立人，陈安齐．2004. 有机合成．北京：高等教育出版社．

黄宪，王彦广，陈振初．2003. 新编有机合成化学．北京：化学工业出版社．

林国强，李月明，陈耀全等．2006. 手性合成——不对称反应及其应用．北京：科学出版社．

屈尔蒂，曹科．2007. 有机合成中命名反应的战略性应用（导读版）．导读专家：陈耀全，吴毓林．北京：科学出版社．

吴毓林，麻生明，戴立信．2005. 现代有机合成化学进展．北京：化学工业出版社．

吴毓林，姚祝军，胡泰山．2006. 现代有机合成化学——选择性有机合成反应和复杂有机分子设计．第二版．北京：科学出版社．

薛永强，张蓉．2007. 现代有机合成方法和技术．第二版．北京：化学工业出版社．

殷元骐，蒋耀忠．2000. 不对称催化反应进展．北京：科学出版社．

Burke S D，Danheiser R L. 1999. Handbook of Reagents for Organic Synthesis，Oxidizing and Reducing Agent. New York：John Wiley & Sons.

Carey F A，Sundberg R J. 2001. Advanced Organic Chemistry. 第四版．New York：Plenum Press.

Coates R M，Denmark S E. 1999. Handbook of Reagents for Organic Synthesis，Reagents，Auxiliaries，and Catalysis for C—C Bond Formation. New York：John Wiley & Sons.

Corey E J，Cheng X M. 1989. The Logic of Chemical Synthesis. New York：John Wiley & Sons.

Fuhrhop J H，Li G T. 2006. 有机合成——概念与方法．第三版．张书圣，温永红，李英等译．北京：化学工业出版社．

Furniss B S，Hannaforo A J，Smith P W G et al. 2004. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry. 5th ed. 北京：世界图书出版公司北京分公司．

Greene T W，Wuts P G M. 1999. Protective Groups in Organic Synthesis. 3rd ed. New York：John Wiley & Sons.

Larock R C. 1999. Comprehensive Organic Transformations. Vol. 1～3. 2 ed. New York：John Wiley & Sons.

Mackie R K，Smith D M，Aitken R A. 2001. Guidebook to Organic Synthesis. 第三版．北京：世界图书出版公司．

Smith M B，March J. 2001. Advanced Organic Chemistry：Reactions，Mechanism，and Structures. New York：John Wiley & Sons.

Smith M B. 2004. Organic synthesis. 第二版．London：McGraw-Hill.

Trost B M，Fleming I. 1991. Comprehensive Organic Synthesis. Vol. 1～7. New York：Pregamon Press.

附　　录

附录 1　常用缩写语

Ac	acetyl
acac	acetylacetonate
AIBN	2,2′-azobisisobutyronitrile
Aloc	allyloxycarbonyl
aq.	aqueous
Ar	aryl
atm.	atmosphere
av.	average
BBN	borabicyclo [3.3.1] nonane
BCME	bis (chloromethyl) ether
BHT	butylated hydroxytolune (2,6-di-*t*-butyl-*p*-cresol)
BINAL-H	2,2′-dihydroxy-1,1′-binaphthyl lithium aluminum hydride
BINAP	2,2′-bis(diphenylphosphino)-1,1′-binaphthyl
BINOL	1,1′-bi-2,2′-naphthol
bipy	2,2′-bipyridyl
BMS	borane-dimethyl sulfide
Bn	benzyl
Boc	*t*-butoxycarbonyl
BOM	benzyloxymethyl
bp	boiling point
Bs	brosyl(4-bromobenzenesulfonyl)
BSA	*N*,*O*-bis(trimethylsilyl)acetamide
Bu	*n*-butyl
Bz	benzoyl
CAN	cerium(Ⅳ)ammonium nitrate
cat.	catalyst
Cbz	benzyloxycarbonyl
CDI	*N*,*N*′-carbonyldiimidazole
CHIRAPHOS	2′3-bis(diphenylphosphino)butane
Chx	=Cy
COD	cyclooctadiene
compd.	compound
concn	concentration
COT	cyclooctatetraene
Cp	cyclopentadienyl
CRA	complex reducing agent
CSA	10-camphorsulfonic acid
CSI	chlorosulfonyl isocyanate
Cy	cyclohexyl
d	density
DABCO	1,4-diazabicyclo[2.2.2]octane
DBA	dibenzylideneacetone
DBAD	di-*t*-butyl azodicarboxylate
DBN	1,5-diazabicyclo[4.3.0]non-5-ene
DBU	1,8-diazabicyclo[5.4.0] undec-7-ene
DCC	*N*,*N*′-dicyclohexylcarbodiimide
DCME	dichloromethyl methyl ether
DDO	dimethyldioxirane
DDQ	2,3-dichloro-5,6-dicyano-1,4- benzoquinone
de	diastereomeric excess
DEAD	diethyl azodicarboxylate
DET	diethyl tartrate
DHP	3,4-dihydro-2*H*-pyzan
DIAD	diisopropyl azodicarboxylate
DEIPS	diethylisoprophylsilyl
DIBAL-H	diisobutylaluminum hydride
DIEA	=DIPEA
DIOP	2,3-*O*-isopropylidene-2,3-dihydroxy-1,4-bis-(diphenylphosphino)butane
DIPEA	diisopropylethylamine

diphos	=dppe
DIPT	diisopropyl tartrate
DMA	dimethylacetamide
DMAD	dimethyl acetylenedicarboxylate
DMAP	4-(dimethylamino)pyridine
DME	1,2-dimethoxyethane
DMF	dimethylformamide
DMG	dimethylglyoximate
DMPU	N,N'-dimethylpropyleneurea
DMS	dimethyl sulfide
DMSO	dimethyl sulfoxide
DMTSF	dimethyl (methylthio) sulfonium tetrafluoroborate
dppb	1,4-bis(diphenylphosphino)butane
dppe	1,2-bis(diphenylphosphino)ethane
dppf	$1,1'$-bis(diphenylphosphino)ferrocene
dppp	1,3-bis(diphenylphosphino)propane
dr	diastereomeric ratio
DTBP	di-*t*-butyl peroxide
EDA	ethyl diazoacetate
EDC	1-ethyl-3-(3-dimethylaminopro-phyl)-carbodiimide
EDCI	=EDC
ee	enantiomeric excess
er	enantiomeric ratio
EE	1-ethoxyethyl
Et	ethyl
ETSA	ethyl trimethylsilylacetate
EWG	electron withdrawing group
Fc	ferrocenyl
Fm	9-fluorenylmethyl
Fmoc	9-fluorenylmethoxycarbonyl
fp	flash point
Hex	*n*-hexyl
HMDS	hexamethyl disilazane
HMPA	Hexamethylphosphoric trimade
HOBt	1-hydroxybenzotriazole
HOBT	=HOBt
HOSu	*N*-hydroxysuccinimide
Im	imidazole (imidazolyl)
Ipc	isopinocampheyl
IR	infrared
KHDMS	potassium hexamethyldisilazide
LAH	lithium aluminum hydride
LD_{50}	dose that is lethal to 50% of test subjects
LDA	lithium diisopropylamide
LHMDS	lithium hexamethyldisilane
LICA	lithium isopropylcyclohexylamide
LTMP	lithium 2,2,6,6-tetramethylpiperidide
LTA	lead tetraacetate
lut	lutidine
m-CPBA (MCPBA)	*m*-chloroperbenzoic acid
MA	maleic anhydride
MAD	methylaluminum bis(2,6-di-*t*-butyl-4-methylphenoxide)
MAT	methylaluminum bis (2, 4, 6-tri-*t*-butylpheno-xide)
Me	methyl
Mes	2,4,6-trimethylphenyl
MEK	methyl ethyl ketone
MEM	(2-methoxyethoxy)methyl
MIC	methyl isocyanate
MMPP	magnesium monoperoxyphthalate
MOM	methoxymethyl
mp	melting point
MPM	=PMB
Ms	mesyl (methanesulfonyl)
MS	mass spectrometry; molecular sieves
MTEE	methyl *t*-butyl ether
MTM	methylthiomethyl
MVK	methyl vinyl ketone
n	refractive index
NaHDMS	sodium hexamethyldisilazide
Naph	naphthyl
NBA	*N*-bromoacetamide
nbd	norbornadiene(bicyclo[2.2.1]hepta-2,5-diene)
NBS	*N*-bromosuccinimide
NCS	*N*-chlorosuccinimide

NIS	*N*-iodosuccinimide	TBAB	tetrabutylammonium bromide
NMO	*N*-methylmorpholine *N*-oxide	TBAF	tetrabutylammonium fluoride
NMP	*N*-methyl-2-pyrrolidinone	TBAD	=DBAD
NMR	nuclear magnetic resonance	TBAI	tetrabutylammonium iodide
NORPHOS	bis(diphenylphosphino)bicycle[2.2.1]-hept-5-ene	TBDMSCl	*t*-butyldimethylsilyl chloride
		TBDPSCl	*t*-butyldiphenylsilyl chloride
Ns	2-nitrobenzenesulfonyl	TBHP	*t*-butyl hydroperoxide
Np	=Naph	TBS	=TBDMS
OBO	2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2] octane	TCNE	tetracyanoethylene
PCC	pyridinium chlorochromate	TCNQ	7,7,8,8-tetracyanoquinodimethane
PDC	pyridinium dichromate	TEA	triethylamine
Ph	phenyl	TEBA	triethylbenzylammonium chloride
phen	1,10-phenanthroline	TEBAC	=TEBA
Phth	phthaloyl	TEMPO	2,2,6,6-tetramethylpiperidinoxyl
Piv	pivaloyl	TESCl	triethylsilyl chloride
PLE	pig liver esterase	Tf	triflyl (trifluoromethanesulfonyl)
PPL	pig pancreatic lipase	TFA	trifluoroacetic acid
PMB	*p*-methoxybenzyl	TFAA	trifluoroacetic anhydride
PMDTA	*N*, *N*, *N′*, *N″*, *N‴*-pentamethyldi-ethylnetriamine	THF	tetrahydrofuran
		THP	tetrahydropyran; tetrahydropyranyl
PPA	polyphosphoric acid	TIPSCl	triisopropylsilyl chloride
PPTS	pyridinium *p*-toluenesulfonate	TMANO	trimethylamine *N*-oxide
Pr	*n*-propyl	TMEDA	*N*, *N′*, *N″*, *N‴*-tetramethylethylene-diamine
PTC	phase transfer catalyst/catalysis		
PTS (PTSA)	*p*-toluenesulfonic acid	TMG	1,1,3,3-tetramethylguanidine
Py (Pyr)	pyridine	TMSCl	trimethylsilyl chloride
quant.	quantitative	Tol	*p*-totyl (*p*-toluenesulfonyl)
RAMP	(*R*)-1-amino-2-(methoxymethyl) pyrrolidine	TBHP	*t*-butyl hydroperoxide
		TPP	tetraphenylporphyrin
rt (r.t.)	room temperature	Tr	trityl (triphenylmethyl)
Salen	bis(salicylidene)ethylenediamine	Troc	2,2,2-trichloroethoxycarbonyl
SAMP	(*S*)-1-amino-2-(methoxymethyl) pyrrolidine	Ts	tosyl (*p*-toluenesulfonyl)
		TESOTf	triethylsilyl triflate
SET	single electron transfer	TfOH	triflic acid
Sia	siamyl (3-methyl-2-butyl)	TMSOTf	trimethylsilyl triflate
Su	succinimide	UHP	urea-hydrogen peroxide complex
TASF	tris(diethylamino)sulfonium difluo-rotrimethylsilicate	Z	=Cbz
		wt	weight

附录 2　有机合成化学文献

下面简要列举检索有机合成的主要文献（杂志、丛书和专著）。

一、化合物检索

1. Beilstein handbuch der Organischen Chemie，5th Ed，Springer-Verlag. 1994 年已推出计算机版 Cross Fire Beilstein，是世界上最完备的有机化合物及反应数据库。

2. Chemical Abstracts (美国化学文摘)，Vol. 1～ (1907～)，American Chemical Society. 大全性二次文献。是世界上最大最全的化学文摘。现在也可以通过计算机检索、查阅。例如 Science Finder Scholar 可以查阅 Chemical Abstracts 收录的所有化合物的数据库和参考文献，可以用化学名称、分子式、结构式、CAS 号、专利号、作者名、关键词等查阅其性质、合成方应和应用等，使用十分方便简捷。

3. Dictionary Of Organic Compounds，6th，Ed，Chapman and Hall，London，1996.

目前已出第六版，并且不断还有补编推出。对于广泛感兴趣的一些化合物进行检索非常方便。

4. The Merk Index，13th ed Merk & Co. Inc. 2001. 可以查阅得到药物及中间体的一般性质、制备方法和参考文献。

二、合成方法检索

下列丛书是主要的合成方法汇编。

1. Theiheimer W. Theiheimer's Synthetic Methods of Org Chem，Vol. 1～11 (1947～2004)，John Wiley & Sons，Inc. 为连续出版物。

2. Houben-Weyl. Methoden der Organiche Chemie，John Wiley & Sons，Inc. 为连续出版物。

3. Compendium of Organic Synthetic Methods ，至 1995 年已出版 Vol. 1～8.

4. Survey of Organic Synthesis，Vol. 1～2，John Wiley & Sons，Inc. ，Canada，1977.

5. Miller et al. Annual Reports in Organic Synthesis，每年出版.

6. Organic Synthesis，Vol. 1～82 (1932～2005)，John Wieley & Sons，Inc. 每年出版，定期汇集成 Organic Synthesis Collective. 现已有网络版 (http：//www. orgsyn. orgl)，可以用化学名称、分子式、结构式、CAS 号、关键词等查阅，使用十分方便。

7. Fieser's，Reagents for Organic Synthesis，Vol. 1～22 (1967～2004). John Wieley & Sons，Inc.

8. Handbook of Reagents for Organic Synthesis，Vol. 1～4 (1999)，John Wiley & Sons Ltd.

9. Organic Reactions Vol. 1～65 (1954～2005)，John Wiley & Sons，Inc. 每年出版.

10. Larock R C. Comprehensive Organic Transformation，2nd Ed. Wiley VCH，1999.

11. Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry，5th. ed. 世界图书出版社，2004.

三、综述文献查阅

检索综述文献的书籍和有机合成有关的丛书；

1. Kharasch N，Wolf W. & Harrison E C P，Review Index to Reviews，Symposia volumes and Monographs in Organic Synthesis.

2. Lewis D A & Charnock P, Index of Review in Organic Chemistry.

3. Methods in Organic Synthesis（Reviews Section）.

4. Current Chemical Reaction（Review Section, monthly）.

5. Journal of Synthetic Methods（Review Section）.

6. Comprehensive Organic Chemistry, Vol. 1～6, Ed. by Barton Sir D H R, Pergamon Press, Oxford, 1979.

7. Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy and Efficiency in Morden Organic Chemistry, Vol. 1～9, Ed. by Trost B M. & Fleming I, Pergamon Press, Oxford, 1991.

8. Comprehensive Organometallic Chemistry II（A review of the literatures of 1982～1994）, Vol. 1～14, Ed. By Abel E W, Stone F G A, Wilkinson G, Elsevier Press, Oxford, 1995.

9. Comprehensive Organic Functional Group Transformations, Vol. 1～7, Ed. by Kartritzky A R, Meth-Cohn O, Rees C W, Elsevier Press, Oxford, 1995.

10. Comprehensive Heterocyclic Chemistry, Vol 1～8, Ed by Katritzky A R et al. Elsevier Press. 1984; Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Vol 1～11, Ed by Katritzky A R et al. Elsevier Press, 1996.

11. Comprehensive Natural Products Chemistry, Ed. by Barton D et al. Elsevier Press, 1999.

四、原始文献

通过检索获得的有关化合物的性质、合成方法等信息必须进一步去阅读原始文献。同时跟踪阅读一些重要的原始文献也是了解有机合成化学最新发展情况的最好方法 . 下面是重要的与有机合成相关的重要期刊。

1. Accounts of Chemical Research（美国，综述）

2. Angew Chem lnt Ed Engl（德国，综述，通讯）

3. Australian J Chem（澳大利亚）

4. Bulletin Chem Soc Japn（日本）

5. Canadian J Chem（加拿大）

6. Chem Lett（日本，通讯）

7. Chem Pharm Bull（日本）

8. Chem Rev（美国，综述）

9. Chem Soc Rev（英国，综述）

10. Contemporary Organic Synthesis（英国，综述）

11. Eur J Org Chem（欧洲，全文，通讯）

12. Helv Chim Acta（瑞士，全文）

13. Heterocycles（日本，通讯，全文，简报，综述）

14. J Am Chem Soc（美国，通讯，全文）

15. Chem Commun（英国，通讯）

16. J Chem Soc Perkin Trans I（Org Biomol Chem，从 2003 年起）（英国及斯堪的纳维亚，

通讯、全文，综述）

17. J Org Chem（美国，简报，全文）

18. J Eur Chem（欧洲，全文）

19. Org Lett（美国，通讯）

20. Pure & AppI Chem（IUPAC，会议论文报告综述）

21. Synlett（德国，综述，通讯）

22. Synthesis（德国，综述，全文）

23. Synthetic Commun（美国，通讯，全文）

24. Tetrahedron（英国，综述，全文）

25. Tetrahedron Lett（英国，通讯）

26. Tetrahedron：Asymmetry（英国，综述，通讯，全文）

27. 有机合成化学（J Syn Org Chem Japn）（日本，综述）

五、一些二次文献

1. Current Chemical Reactions（monthly）
2. Methods in Organic Synthesis（monthly）
3. Journal of Synthetic Methods（monthly）
4. Natural Products Updates

六、最新进展报道评述

1. Chem & Eng News（美国化学会，周刊）
2. Chemistry in British（2004年起改名为Chemistry World）（英国化学会，周刊）
3. Chem Tech（美国化学会，月刊）
4. Chemistry International（IUPAC，月刊）
5. Chemtracts，Organic Chemistry（美国，双月刊）

七、国内文献

1. 化学学报
2. Chinese Journal of Chemistry（英文版）
3. 有机化学
4. 中国科学B辑
5. 高等学校化学学报
6. 中国化学快报（英文版）

附录3　人名反应及其他一些重要反应索引和阅读文献（反应后的数字是页码）

苯偶姻缩合反应 141

[1] Ide W S，Buck J S. Synthesis of benzoins. Org React，1948，4：269～304.

[2] Hachisu Y，Bode J W，Suzuki K. Catalytic intramolecular crossed aldehyde-ketone benzoin

reactions: a novel synthesis of functionalized preanthraquinones. J Am Chem Soc, 2003, 125: 8432, 8433.

[3] Castells J, Lopez-Calahorra F, Domingo L. Postulation of bis (thiazolin-2-ylidene) s as the catalytic species in the benzoin condensation catalyzed by a thiazolium salt plus base. J Org Chem, 1988, 53: 4433～4436.

[4] Schowen R L, Kuebrich J P, Wang M -S et al. Mechanism of the benzion condensation. J Am Chem Soc, 1971, 93: 1214～1220.

醇醛缩合反应 130, 375

[1] Nielsen A T, Houlihan W J. The aldol condensation. Org React, 1968, 16: 438.

[2] Heathcock C H. Acyclic stereocontrol through the aldol condensation. Science, 1981, 214: 395～400.

[3] Mukaiyama T. The directed aldol reaction. Org React, 1982, 28: 203～331.

[4] Takayama S, McGarvey G J, Wong C H. Enzymes in organic synthesis: recent developments in aldol reactions and glycosylations. Chem Soc Rev, 1997, 26: 407～415.

[5] Machajewski T D, Wong C H, Lerner R A. The catalytic asymmetric aldol reaction. Angew Chem Int Ed Engl, 2000, 39: 1352～1374.

[6] Palomo C, Oiarbide M, Garcia J M. Current progress in the asymmetric aldol addition reaction. Chem Soc Rev, 2004, 33: 65～75.

[7] Saito S, Yamamoto H. Design of acid-base catalysis for the asymmetric direct aldol reaction. Acc Chem Res, 2004, 37: 570～579.

偶姻缩合反应 87, 212

[1] McElvain S M. Acyloins. Org React, 1984, 4: 256～268.

[2] Finley K T. Acyloin condensation as a cyclization method. Chem Rev, 1964, 64: 573～589.

[3] Bloomfield J J, Owsley D C, Nelke J M. The acyloin condensation. Org React, 1976, 23: 259～403.

频哪醇重排 258

[1] Collins C J. Pinacol rearrangement. Quarterly Revs, 1960, 14: 357～377.

[2] Rickborn B. The pinacol rearrangement. Comp Org Synth, 1991, 3: 777～801.

[3] Shionhara T, Suzuki K. Facile one-pot procedure for Et3Al-promoted asymmetric pinacol-type rearrangement. Synthesis, 2003, 1: 141～146.

[4] Nakamura K, Osamura Y. Theoretical study of the reaction mechanism and migratory aptitude of the pinacol rearrangement. J Am Chem Soc, 1993, 115: 9112～9120.

双烯酮苯酚重排 263

[1] Miller B. Too many rearrangements of cyclohexadienones. Acc Chem Res, 1975, 8: 245～256.

[2] Vitullo V P, Logue E A. Cyclohexadienyl cation. V. Acidity dependence of the dienone-phenol rearrangement. J Org Chem, 1973, 38: 2265～2267.

烯烃复分解反应 216

［1］Grubbs R H. The olefin metathesis reaction. Prog Inorg Chem，1978，24：1～50.
［2］Grubbs R H，Tumas W. Polymer synthesis and organotransition metal chemistry. Science，1989，243：907～915.
［3］Grubbs R H，Miller S J，Fu G C. Ring-closing metathesis and related processes in organic synthesis. Acc Chem Res，1995，28：446～452.
［4］Schuster M，Blechert S. Olefin metathesis in organic chemistry. Angew Chem Int Ed Engl，1997，36：2037～2056.
［5］Grubbs R H，Chang S. Recent advances in olefin metathesis and its application in organic synthesis. Tetrahedron，1998，54：4413～4450.
［6］Pariya C，Jayaprakash K N，Sarkar A. Alkene metathesis：new developments in catalyst design and application. Coord Chem Rev，1998，168：1～48.
［7］Connon S J，Blechert S. Recent developments in olefin cross-metathesis. Angew Chem Int Ed Engl，2003，42：1900～1923.
［8］Grubbs R H. Olefin metathesis. Tetrahedron，2004，60：7117～7140.
［9］McReynolds M D，Dougherty J M，Hanson P R. Synthesis of phosphorus and sulfur heterocycles via ring-closing olefin metathesis. Chem Rev，2004，104：2239～2258.

乙烯基环丙烷重排 274

［1］Frey H M，Walsh R. Thermal unimolecular reactions of hydrocarbons. Chem Rev，1969，69：103～123.
［2］Hudlicky T，Kutchan T M，Naqvi S M. The vinylcyclopropane-cyclopentene rearrangement. Org React，1985，33：247～335.
［3］Goldschmidt Z，Crammer B. Vinylcyclopropane rearrangements. Chem Soc Rev，1988，17：229～267.
［4］Baldwin J E. Thermal rearrangements of vinylcyclopropanes to cyclopentenes. Chem Rev，2003，103：1197～1212.

杂 Diels-Alder 环加成反应 247

［1］Weinreb S M，Levin J I. Synthesis of nitrogen-containing heterocycles by the imino Diels-Alder reaction. Heterocycles，1979，12：949～975.
［2］Boger D L. Diels-Alder reactions of heterocyclic aza dienes. Scope and applications. Chem Rev，1986，86：781～794.
［3］Weinreb S M，Scola P M. *N*-acyl imines and related hetero dienes in［4+2］-cycloaddition reactions. Chem Rev，1989，89：1525～1534.
［4］Oh T，Reilly M. Reagent-controlled asymmetric Diels-Alder reactions. Org Prep Proced Int，1994，26：129～158.
［5］Waldmann H. Asymmetric hetero Diels-Alder reactions. Synthesis，1994，535～551.
［6］Tietze L F，Kettschau G. Hetero Diels-Alder reactions in organic chemistry. Top Curr

Chem, 1997, 189: 1～120.

Alder ene 反应 354

[1] Snider B B. Lewis-acid catalyzed ene reaction. Acc Chem Res, 1980, 13: 426～432.
[2] Dubac J, Laporterie A. Ene and retro-ene reactions in group 14 organometallic chemistry. Chem Rev, 1987, 87: 319～334.
[3] Trost B M. Palladium-catalyzed cycloisomerizations of enynes and related reactions. Acc Chem Res, 1990, 23: 34～42.
[4] Mikami K, Shimizu M. Asymmetric ene reactions in organic synthesis. Chem Rev, 1992, 92: 1021～1050.
[5] Dias L C. Chiral Lewis acid catalyzed ene reactions. Curr Org Chem, 2000, 4: 305～342.

Arbuzov 反应 186

[1] Kosolapoff G M. Synthesis of phosphonic and phosphinic acids. Org React, 1951, 6: 273～338.
[2] Freedman L D, Doak G O. The preparation and properties of phosphonic acids. Chem Rev, 1957, 57: 479～523.
[3] Bhattacharya A K, Thyagarajan G. Michaelis-Arbuzov rearrangement. Chem Rev, 1981, 81: 415～430.
[4] Brill T B, Landon S J. Arbuzov-like dealkylation reactions of transition-metal-phosphite complexes. Chem Rev, 1984, 84: 577～585.
[5] Renard P -Y, Vayron P, Leclerc E et al. Lewis acid catalyzed room-temperature Michaelis-Arbuzov rearrangement. Angew Chem Int Ed Engl, 2003, 42: 2389～2392.

Arndt-Eistert 反应 262

[1] Bachmann W E, Struve W S. Arndt-Eistert synthesis. Org React, 1942, 1: 38～62.
[2] Kirmse W. 100 years of the Wolff rearrangement. Eur J Org Chem, 2002, 2193～2265.

Baeyer-Villiger 重排 266

[1] Hassall C H. The Baeyer-Villiger oxidation of aldehydes and ketones. Org React, 1957, 9: 73～106.
[2] Krow G R. The Baeyer-Villiger oxidation of ketones and aldehydes. Org React, 1993, 43: 251～798.
[3] Stewart J D. Cyclohexanone monooxygenase: a useful reagent for asymmetric Baeyer-Villiger reactions. Curr Org Chem, 1998, 2: 195～216.
[4] Demnitz F W J, Philippini C, Raphael R A. Unexpected rearrangement in the peroxytrifluoroacetic acid-mediated Baeyer-Villiger oxidation of trans-3β-Hydroxy-4, 4, 10β-trimethyl-9-decalone forming a 7-oxabicyclo [2. 2. 1] heptane. structure proof and total synthesis of (±) -farnesiferol-C. J Org Chem, 1995, 60: 5114～5120.

Baldwin 成环规则 206

[1] Baldwin J E. Rules for ring closure. J Chem Soc, Chem Commun, 1976, 734～736.

[2] Johnson C D. Stereoelectronic effects in the formation of 5-and 6-membered rings: the role of Baldwin's rules. Acc Chem Res, 1993, 26: 476～482.

[3] Baldwin J E, Lusch M J. Rules for ring closure: application to intramolecular aldol condensations in polyketonic substrates. Tetrahedron, 1982, 38: 2939～2947.

[4] Chatgilialoglu C, Ferreri C, Guerra M et al. 5-endo-trig radical cyclizations: disfavored or favored processes? J Am Chem Soc, 2002, 124: 10765～10772.

Barton 反应 71

[1] Barton D H R, Beaton J M, Geller L E. A new photochemical reaction, 1961, 83: 4076～4083.

[2] Barton D H R, Hesse R H, Pechet M M, Simth L C. The mechanism of the Barton reaction, J. Chem. Soc. Perkin PransI, 1979, 1159～1165.

Baylis-Hillman 反应 122

[1] Ciganek E. The catalyzed α-hydroxyalkylation and α-aminoalkylation of activated olefins (the Morita-Baylis-Hillman reaction). Org React, 1997, 51: 201～350.

[2] Langer P. New strategies for the development of an asymmetric version of the Baylis-Hillman reaction. Angew Chem, Int Ed Engl, 2000, 39: 3049～3052.

[3] Kim J N, Lee K Y. Synthesis of cyclic compounds from the Baylis-Hillman adducts. Curr Org Chem, 2002, 6: 627～645.

[4] Basavaiah D, Rao A J, Satyanarayana T. Recent advances in the Baylis-Hillman reaction and applications. Chem Rev, 2003, 103: 811～891.

Biginelli 反应 142

[1] Kappe C O. Biologically active dihydropyrimidones of the Biginelli-type - a literature survey. Eur J Med Chem, 2000, 35: 1043～1052.

[2] Kappe C O, Stadler A. The Biginelli dihydropyrimidinone synthesis. Org React, 2004, 63: 1～116.

[3] Kappe C O. A reexamination of the mechanism of the Biginelli dihydropyrimidine synthesis. support for an *N*-acyliminium ion intermediate. J Org Chem, 1997, 62: 7201～7204.

Birch 还原 88

[1] Robinson B. Reduction of indoles and related compounds. Chem Rev, 1969, 69: 785～797.

[2] Dryden H L Jr. Reductions of steroids by metal-ammonia solutions. Org React, 1972, 1: 1～60.

[3] Rabideau P W, Marcinow Z. The Birch reduction of aromatic compounds. Org React, 1992, 42: 1～334.

[4] Birch A J. The Birch reduction in organic synthesis. Pure Appl Chem, 1996, 68: 553～556.

[5] Pellissier H, Santelli M. The Birch reduction of steroids. A Review Org Prep Proced Int, 2002, 34: 609, 611～642.

［6］Zimmerman H E，Wang P A. The regioselectivity of the Birch reduction. J Am Chem Soc，1993，115：2205～2216.

［7］Zimmerman H E，Wang P A. Regioselectivity of the Birch reduction. J Am Chem Soc，1990，112：1280～1281.

Bouveault 反应 148

［1］Bachman G. *n*-Hexaldehyde. Org Syn Coll，1943，2：323.

［2］Brink M. An improved synthesis of［2.2］paracyclophane and 4-formyl［2.2］paracyclophane. 1975，12：807～808.

Brown 硼氢化反应 33

［1］Zweifel G，Brown H C. Hydration of olefins，dienes，and acetylenes via hydroboration. Org React，1963，13：1～54.

［2］Brown H C，Singaram B. The development of a simple general procedure for synthesis of pure enantiomers via chiral organoboranes. Acc Chem Res，1988，21：287～293.

［3］Burgess K，Ohlmeyer M J. Transition-metal promoted hydroborations of alkanes，emerging methodology for organic transformations. Chem Rev，1991，91：1179～1191.

［4］Morrill T C，D'Souza C A，Yang L et al. Transition-metal-promoted hydroboration of alkenes：a unique reversal of regioselectivity. J Org Chem，2002，67：2481～2484.

Burgess 脱水反应 44

［1］Burgess E M，Penton H R，Jr et al. Synthetic application of *N*-carboalkoxysulfamate esters. J Am Chem Soc，1970，92：5224～5226.

［2］Burgess E M，Penton H R，Jr et al. Thermal reactions of alkyl *N*-carbomethoxysulfamate esters. J Org Chem，1973，38：26～31.

Carroll-Claisen 重排 279

［1］Wilson S R，Price M F. The ester enolate Carroll rearrangement. J Org Chem，1984，49：722～725.

［2］Castro A M M. Claisen rearrangement over the past nine decades. Chem Rev，2004，104：2939～3002.

Chugaev 消去反应 43

［1］DePuy C H，King R W. Pyrolytic cis eliminations. Chem Rev，1960，60：431～457.

［2］Nace H R. The preparation of olefins by the pyrolysis of xanthates. The Chugaev reaction. Org React，1962，12：57～100.

［3］O'Connor G L，Nace H R. Further studies on the Chugaev reaction and related reactions. J Am Chem Soc，1953，75：2118～2123.

Claisen-Ireland 重排 279

［1］Ziegler F E. The thermal，aliphatic Claisen rearrangement. Chem Rev，1988，88：1423～1452.

［2］Blechert S. The hetero-Cope rearrangement in organic synthesis. Synthesis，1989，2：71

～82.
[3] Altenbach H J. Ester enolate Claisen rearrangements. Org Synth，Highlights，1991，2：116～118.
[4] Castro A M M. Claisen rearrangement over the past nine decades. Chem Rev，2004，104：2939～3002.
[5] Krafft M E，Dasse O A，Jarrett S et al. A chelation-controlled ester enolate Claisen rearrangement. J Org Chem，1995，60：5093～5101.

Claisen 缩合反应 132

[1] Hauser C R，Hudson B E Jr. Acetoacetic ester condensation and certain related reactions. Org React，1942，1：266～302.
[2] Heath R J，Rock C O. The Claisen condensation in biology. Nat Prod Rep，2002，19：581～596.
[3] Garst J F. Claisen ester condensation equilibriums-model calculations. J Chem Educ，1979，56：721～722.

Claisen 重排 277，281

[1] Rhoads S J，Raulins N R. Claisen and Cope rearrangements. Org React，1975，22：1～252.
[2] Bennett G B. The Claisen rearrangement in organic synthesis；1967 to January 1977. Synthesis，1977，9：589～606.
[3] Lutz R P. Catalysis of the Cope and Claisen rearrangements. Chem Rev，1984，84：205～247.
[4] Ziegler F E. The thermal，aliphatic Claisen rearrangement. Chem Rev，1988，88：1423～1452.
[5] Ito H，Taguchi T. Asymmetric Claisen rearrangement. Chem Soc Rev，1999，28：43～50.
[6] Castro A M M. Claisen rearrangement over the past nine decades. Chem Rev，2004，104：2939～3002.

Clemmensen 还原 87

[1] Martin E L. Clemmensen reduction. Org React，1942，1：155～209.
[2] Vedejs E. Clemmensen reduction of ketones in anhydrous organic solvents. Org React，1975，22：401～422.
[3] Di Vona M L，Rosnati V. Zinc-promoted reactions. 1. Mechanism of the Clemmensen reaction. Reduction of benzophenone in glacial acetic acid. J Org Chem，1991，56：4269～4273.

Cope 重排 275，357

[1] Rhoads S J，Raulins N R. Claisen and Cope rearrangements. Org React，1975，22：1～252.
[2] Lutz R P. Catalysis of the Cope and Claisen rearrangements. Chem Rev，1984，84：205～247.

[3] Wilson S R. Anion-assisted sigmatropic rearrangements. Org React，1993，43：93～250.

Cope 消去反应 43

[1] Cope A C，Trumbull E R. Olefins from amines：the Hoffmann elimination reaction and amine oxide pyrolysis. Org React，1960，11：317～493.
[2] Ciganek E. Reverse Cope elimination reactions. 2. Application to synthesis. J Org Chem，1995，60：5803～5807.
[3] Ciganek E，Read J M，Jr，Calabrese J C. Reverse Cope elimination reactions. 1. Mechanism and scope. J Org Chem，1995，60：5795～5802.

Corey-Chaykovsky 环氧化和环丙烷化反应 193

[1] Corey E J，Chaykovsky M. Dimethylsulfoxonium methylide. J Am Chem Soc，1962，84：867，868.
[2] Corey E J，Chaykovsky M. Dimethylsulfoxonium methylide and dimethylsulfonium methylide. Formation and application to organic synthesis. J Am Chem Soc，1965，87：1353～1364.
[3] Li A H，Dai L X，Aggarwal V K. Asymmetric Ylide reaction：epoxidation，cyclopropanation，aziridination，olefination，and rearrangement. Chem Rev，1997，97：2341～2372.
[4] Volatron F，Eisenstein O. Wittig versus Corey-Chaykovsky reaction. Theoretical study of the reactivity of phosphonium methylide and sulfonium methylide with formaldehyde. J Am Chem Soc，1987，109：1～4.

Corey-Fuchs 炔烃合成 183

[1] Corey E J，Fuchs P L. Synthesis method for conversion of formyl groups into ethynyl groups（RCHO→RCCH or RCCR1）. Tetrahedron Lett，1972，3769～3772.
[2] Eymery F，Lorga B，Savignac P. The usefulness of phosphorus compounds in alkyne synthesis. Synthesis，2000，185～213.
[3] Bestmann H J，Li K. Reactions with phosphine alkylenes. XL. Sequence for the preparation of acetylenes from aldehydes. Chem Ber，1982，115：828～831.

Corey-Nicolaou 大环内酯化反应 220

[1] Corey E J，Nicolaou K C. Efficient and mild lactonization method for the synthesis of macrolides. J Am Chem Soc，1974，96：5614～5616.
[2] Nicolaou K C. Synthesis of macrolides. Tetrahedron，1977，33：683～710.
[3] Haslam E. Recent developments in methods for the esterification and protection of the carboxyl group. Tetrahedron，1980，36：2409～2433.
[4] Roxburgh C J. The synthesis of large-ring compounds. Tetrahedron，1995，51：9767～9822.

Curtius 重排 265

[1] Smith P A S. Curtius reaction. Org React，1946，337～349.
[2] Weinstock J. Modified Curtius reaction. J Org Chem，1961，26：3511.
[3] Shioiri T，Ninomiya K，Yamada S. Diphenylphosphoryl azide. New convenient reagent for a mod-

ified Curtius reaction and for peptide synthesis. J Am Chem Soc, 1972, 94: 6203～6205.

Demjanov 重排 258

[1] Smith P A S, Baer D R. The Demjanov and Tiffeneau-Demjanov ring expansions. Org React, 1960, 11: 157～188.

[2] Stern A G, Nickon A. Synthesis of brexan-2-one and ring-expanded congeners. J Org Chem, 1992, 57: 5342～5352.

Dess-Martin 氧化反应 66

[1] Kitamura T, Fujiwara Y. Recent progress in the use of hypervalent iodine reagents in organic synthesis. A review Org Prep Proced Int, 1997, 29: 409～458.

[2] Zhdankin V V, Stang P J. Recent developments in the chemistry of polyvalent lodine compounds. Chem Rev, 2002, 102: 2523～2584.

Dieckmann 缩合反应 134, 210

Schaefer J P, Bloomfield J J. Dieckmann condensation. (Including the Thorpe-Ziegler Condensation) Org React, 1967, 15: 1～203.

Diels-Alder 反应 222, 236, 350

[1] Kloetzel M C. Diels-Alder reaction with maleic anhydride. Org React, 1948, 4: 1～59.

[2] Kwart H, King K. The reverse Diels-Alder or retrodiene reaction. Chem Rev, 1968, 68: 415～447.

[3] Houk K N. Frontier molecular orbital theory of cycloaddition reactions. Acc Chem Res, 1975, 8: 361～369.

[4] Brieger G, Bennett J N. The intramolecular Diels-Alder reaction. Chem Rev, 1980, 80: 63～97.

[5] Ciganek E. The intramolecular Diels-Alder reaction. Org React, 1984, 32: 1～374.

[6] Winkler J D. Tandern Diels-Alder cycloadditions in organic synthesis. Chem Rev, 1996, 96: 167～176.

[7] Klunder A J H, Zhu J, Zwanenburg B. The concept of transient chirality in the stereoselective synthesis of functionalized cycloalkenes applying the retro-Diels-Alder methodology. Chem Rev, 1999, 99: 1163～1190.

[8] Mehta G, Uma R. Stereoelectronic control in Diels-Alder reaction of dissymmetric 1, 3-Dienes. Acc Chem Res, 2000, 33: 278～286.

Enders SAMP/RAMP 腙烃化反应 326

[1] Enders D, Eichenauer H. Asymmetric synthesis of α-substituted ketones by metalation and alkylation of chiral hydrazones. Angew Chem, Int Ed Engl, 1976, 15: 549, 550.

[2] Enders D, Bettray W. Recent advances in the development of highly enantioselective synthetic methods. Pure Appl Chem, 1996, 68: 569～580.

[3] Enders D, Bettray W, Schankat J et al. Diastereo- and enantioselective synthesis of β-amino acids via SAMP hydrazones and hetero Michael addition using TMS-SAMP as a chiral equiv-

alent of ammonia. Enantioselective Synthesis of β-amino Acids. 1997，187～210.
[4] Enders D，Wortmann L，Peters R. Recovery of carbonyl compounds from *N*，*N*-dialkylhydrazones. Acc Chem Res，2000，33：157～169.
[5] Job A，Janeck C F，Bettray W et al. The SAMP/RAMP-hydrazone methodology in asymmetric synthesis. Tetrahedron，2002，58：2253～2329.
[6] Enders D，Fey P，Kipphardt H. Efficient preparation of the chiral auxiliaries SAMP and RAMP. *N*-amination via Hoffmann degradation. Org Prep Proced Int，1985 17：1～9.

Evans 醇醛缩合反应 373

[1] Hoveyda A H，Evans D A，Fu G C. Substrate-directable chemical reactions. Chem Rev，1993，93：1307～1370.
[2] Cowden C J，Paterson I. Asymmetric aldol reactions using boron enolates. Org React，1997，51：1～200.
[3] Arya P，Qin H. Advances in asymmetric enolate methodology. Tetrahedron，2000，56：917～947.

Favorskii 重排 269

[1] Kende A S. The Favorskii rearrangement of haloketones. Org React，1960，11：261～316.
[2] Chenier P J. The Favorskii rearrangement in bridged polycyclic compounds. J Chem Educ，1978，55：286～291.
[3] Moulay S. The most well-known rearrangements in organic chemistry at hand. Chem Ed：Res Pract Eur，2002，3：33～64.
[4] House H O，Gilmore W F. The stereochemistry of the Favorskii rearrangement. J Am Chem Soc，1961，83：3980～3985.
[5] Warnhoff E W，Wong C M，Tai W T. Mechanistic changes in a Favorskii reaction. J Am Chem Soc，1968，90：514，515.
[6] Zhang L，Koreeda M. Stereocontrolled synthesis of kelsoene by the homo-Favorskii rearrangement. Org Lett，2002，4：3755～3758.

Friedel-Crafts 酰基化反应 145

[1] Berliner E. Friedel and Crafts reaction with aliphatic dibasic acid anhydrides. Org React，1949，5：229～289.
[2] Gore P H. The Friedel-Crafts acylation reaction and its application to polycyclic aromatic hydrocarbons. Chem Rev，1955，55：229～281.
[3] Groves J K. Friedel-Crafts acylation of alkenes. Chem Soc Rev，1972，1：73～97.
[4] Pearson D E，Buehler C A. Friedel-Crafts acylations with little or no catalyst. Synthesis，1972，533～542.
[5] Nakano H，Kitazume T. Friedel-Crafts reaction in fluorous fluids. Green Chem，1999，1：179～181.
[6] Ross J，Xiao J. Friedel-Crafts acylation reactions using metal triflates in ionic liquid. Green

Chem, 2002, 4: 129～133.
[7] Gmouh S, Yang H, Vaultier M. Activation of Bismuth (Ⅲ) derivatives in ionic liquids: novel and recyclable catalytic systems for Friedel-Crafts acylation of aromatic compounds. Org Lett, 2003, 5: 2219～2222.

Friedel-Crafts 烷基化反应 144

[1] Price C C. Alkylation of aromatic compounds by the Friedel-Crafts method. Org React, 1946, 1～82.
[2] Bandini M, Melloni A, Umani-Ronchi A. New catalytic approaches in the stereoselective Friedel-Crafts alkylation reaction. Angew Chem, Int Ed Engl, 2004, 43: 550～556.
[3] Mayr H, Striepe W. Scope and limitations of aliphatic Friedel-Crafts alkylations. Lewis acid catalyzed addition reactions of alkyl chlorides to carbon-carbon double bonds. J Org Chem, 1983, 48: 1159～1165.
[4] Wasserscheid P, Sesing M, Korth W. Hydrogen sulfate and tetrakis (hydrogen sulfato) borate ionic liquids: synthesis and catalytic application in highly Bronsted-Acidic systems for Friedel-Crafts alkylation. Green Chem, 2002, 4: 134～138.

Fries 重排 286

[1] Blatt A H. Fries reaction. Org React, 1942, 1: 342～369.
[2] Martin R. Uses of the Fries rearrangement for the preparation of hydroxyaryl ketones. Org Prep Proced Int, 1992, 24: 369～435.
[3] Taylor C M, Watson A J. The anionic phospho-Fries rearrangement. Curr Org Chem, 2004, 8: 623～636.
[4] Munavalli S. Mechanism of Fries rearrangement. Intermolecular versus intramolecular acylation. Chem Ind, 1972, 293～294.

Gabriel 合成反应 12

[1] Gibson M S, Bradshaw R W. Gabriel synthesis of primary amines. Angew Chem, Int Ed Engl, 1968, 7: 919～930.
[2] Ragnarsson U, Grehn L. Novel Gabriel reagents. Acc Chem Res, 1991, 24: 285～289.
[3] Han Y, Hu H. A convenient synthesis of primary amines using sodium diformylamide as a modified Gabriel reagent. Synthesis, 1990, 122～124.

Gattermann 反应 146

[1] Crounse N N. Gattermann-Koch reaction. Org React, 1949, 5: 290～301.
[2] Niedzielski E L, Nord F F. Mechanism of the Gattermann reaction. II. J Org Chem, 1943, 8: 147～152.

Glaser 偶联反应 108

[1] Siemsen P, Livingston R C, Diederich F. Acetylenic coupling: a powerful tool in molecular construction. Angew Chem, Int Ed Engl, 2000, 39: 2632～2657.
[2] Hay A S. Oxidative coupling of acetylenes. J Org Chem, 1960, 25: 1275～1276.

[3] Hay A S. Oxidative coupling of acetylenes. Ⅱ. J Org Chem, 1962, 27: 3320, 3321.

Grignard 反应 100

[1] Shirley D A. The synthesis of ketones from acid halides and organometallic compounds of magnesium, zinc, and cadmium. Org React, 1954, 8: 28～58.
[2] Hoffmann R W. The quest for chiral Grignard reagents. Chem Soc Rev, 2003, 32: 225～230.
[3] Garst J F, Soriaga M P. Grignard reagent formation. Coord Chem Rev, 2004, 248: 623～652.
[4] Ashby E C, Laemmle J, Neumann H M. Mechanisms of Grignard reagent addition to ketones. Acc Chem Res, 1974, 7: 272～280.
[5] Blomberg C. Mechanisms of reactions of Grignard reagents. Chem Ind, 1996, 64: 219～248.

Grob 碎片化反应 46, 234

[1] Grob C A, Baumann W. 1, 4-elimination reaction with simultaneous fragmentation. Helv Chim Acta, 1955, 38: 594～610.
[2] Weyerstahl P, Marschall H. Fragmentation Reactions. Comp Org Synth, 1991, 6: 1041～1070.
[3] Armesto X L, Canle L M, Losada M et al. Concerted grob fragmentation in *N*-Halo-α-amino acid decomposition. J Org Chem, 1994, 59: 4659～4664.

Heck 反应 162

[1] Heck R F. Acylation, methylation and carboxyalkylation of olefins by Group VIII metal derivatives. J Am Chem Soc, 1968, 90: 5518～5526.
[2] Heck R F, Nolley J P Jr. Palladium-catalyzed vinylic hydrogen substitution reactions with aryl, benzyl, and styryl halides. J Org Chem, 1972, 37: 2320～2322.
[3] Heck R F. Palladium-catalyzed vinylation of organic halides. Org React, 1982, 27: 345～390.
[4] Daves G D Jr, Hallberg A. 1, 2-additions to heteroatom-substituted olefins by organopalladium reagents. Chem Rev, 1989, 89: 1433～1445.
[5] Amatore C, Jutand A. Anionic $Pd^{(0)}$ and $Pd^{(Ⅱ)}$ intermediates in palladium-catalyzed heck and cross-coupling reactions. Acc Chem Res, 2000, 33: 314～321.
[6] Link J T. The intramolecular heck reaction. Org React, 2002, 60: 157～534.
[7] Guiry P J, Kiely D. The development of the intramolecular asymmetric heck reaction. Curr Org Chem, 2004, 8: 781～794.
[8] Pierre Genet J, Savignac M. Recent developments of palladium (0) catalyzed reactions in aqueous medium. J Organomet Chem, 1999, 576: 305～317.

Henry 反应 132

[1] Hass H B, Riley E F. The nitro paraffins. Chem Rev, 1943, 32: 373～430.
[2] Yoshikoshi A, Miyashita M. Oxoalkylation of carbonyl compounds with conjugated nitro

olefins. Acc Chem Res, 1985, 18: 284～290.
[3] Luzzio F A. The Henry reaction: recent examples. Tetrahedron, 2001, 57: 915～945.

Hofmann 重排 264

[1] Wallis E S, Lane J F. Hoffmann reaction. Org React, 1946, 267～306.
[2] Applequist D E, Roberts J D. Displacement reactions at bridgeheads of bridged polycarbocyclic systems. Chem Rev, 1954, 54: 1065～1089.
[3] Kovacic P, Lowery M K, Field K W. Chemistry of *N*-bromamines and *N*-chloramines. Chem Rev, 1970, 70: 639～665.
[4] Zhdankin V V, Stang P J. Recent developments in the chemistry of polyvalent lodine compounds. Chem Rev, 2002, 102: 2523～2584.

Hofmann 消去反应 40

[1] Brewster J H, Eliel E L. Carbon-carbon alkylations with amines and ammonium salts. Org React, 1953, 7: 99～197.
[2] Cope A C, Trumbull E R. Olefins from amines: the Hoffmann elimination reaction and amine oxide pyrolysis. Org React, 1960, 11: 317～493.
[3] Baumgarten R J. Substitution products in the Hoffmann elimination. J Chem Educ, 1968, 45: 122.
[4] Coke J L, Cooke M P Jr. Hoffmann elimination. I. An example of a cis E2 mechanism. J Am Chem Soc, 1967, 89: 2779, 2780.

Horner-Wadsworth-Emmons 反应 185

[1] Boutagy J, Thomas R. Olefin synthesis with organic phosphonate carbanions. Chemical Reviews (Washington, DC, United State), 1974, 74: 87～99.
[2] Maryanoff B E, Reitz A B. The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects. Chem Rev, 1989, 89: 863～927.
[3] Rein T, Pedersen T M. Asymmetric Wittig type reactions. Synthesis, 2002, 579～594.
[4] Molt O, Schrader T. Asymmetric synthesis with chiral cyclic phosphorus auxiliaries. Synthesis, 2002, 2633～2670.

Jacobsen 环氧化反应 335

[1] Schurig V, Betschinger F. Metal-mediated enantioselective access to unfunctionalized aliphatic oxiranes: prochiral and chiral recognition. Chem Rev, 1992, 92: 873～888.
[2] Jacobsen E N. Asymmetric catalytic epoxidation of unfunctionalized olefins. Catal. Asymmetric Synth, 1993, 159～202.
[3] Dalton C T, Ryan K M, Wall V M et al. Recent progress towards the understanding of metal-Salen catalyzed asymmetric alkene epoxidation. Top in Cat 1998, 5: 75～91.
[4] Yoon T P, Jacobsen E N. Privileged chiral catalysts. Science, 2003, 299: 1691～1693.
[5] Palucki M, Finney N S, Pospisil P J et al. The mechanistic basis for electronic effects on

enantioselectivity in the (Salen) Mn(Ⅲ)-catalyzed epoxidation reaction. J Am Chem Soc, 1998, 120: 948～954.

[6] Campbell K A, Lashley M R, Wyatt J K et al. Dual-Mode EPR Study of Mn(Ⅲ) Salen and the Mn(Ⅲ) Salen-Catalyzed Epoxidation of cis-β-Methylstyrene. J Am Chem Soc, 2001, 123: 5710～5719.

[7] Jacobsen H, Cavallo L. A possible mechanism for enantioselectivity in the chiral epoxidation of olefins with [Mn (salen)] catalysts. Chem Eur J, 2001, 7: 800～807.

Jacobsen 水解动力学拆分反应 383

[1] Emziane M, Sutowardoyo K I, Sinou D. Asymmetric ring-opening of cyclohexene oxide with trimethylsilyl azide in the presence of titanium isopropoxide/chiral ligand. J Organomet Chem, 1988, 346: C7～C10.

[2] Tokunaga M, Larrow J F, Kakiuchi F et al. Asymmetric catalysis with water: efficient kinetic resolution of terminal epoxides by means of catalytic hydrolysis. Science, 1997, 277: 936～938.

[3] Canali L, Sherrington D C. Utilization of homogeneous and supported chiral metal (Salen) complexes in asymmetric catalysis. Chem Soc Rev, 1999, 28: 85～93.

[4] Liu Y, Dimare M, Marchese S A, Jacobsen E N et al. Hydrolytic kinetic resolution of epoxides using chiral cobalt catalysts. WO 2002-US26729 (2003018520), 2003, (Rhodia/Chirex, Inc., USA) 47.

Jones 氧化反应 56

[1] Luzzio F A. The oxidation of alcohols by modified oxochromium (VI) -amine reagents. Org React, 1998, 53: 1～221.

[2] Westheimer F H. The mechanisms of chromic acid oxidations. Chem Rev, 1949, 45: 419～451.

Knoevenagel 缩合反应 117

[1] Jones G. Knoevenagel condensation. Org React, 1967, 15: 204～599.

[2] Prout F S. Amino acid catalysis of the Knoevenagel reaction. J Org Chem, 1953, 18: 928～933.

Ley 氧化反应 67

[1] Griffith W P. Ruthenium oxo complexes as organic oxidants. Chem Soc Rev, 1992, 21: 179～185.

[2] Ley S V, Norman J, Griffith W P et al. Tetrapropylammonium perruthenate, $Pr_4N^+RuO_4^-$, TPAP: a catalytic oxidant for organic synthesis. Synthesis, 1994, 639～666.

Lossen 重排 264

Yale H L. The hydroxamic acids. Chem Rev, 1943, 33: 209～256.

Mannich 反应 120

[1] Tramontini M, Angiolini L. Further advances in the chemistry of Mannich bases. Tetrahedron, 1990, 46: 1791～1837.

[2] Overman L E. Charge as a key component in reaction design. The invention of cationic cyclization reactions of importance in synthesis. Acc Chem Res, 1992, 25: 352～359.
[3] Arend M, Westermann B, Risch N. Modern variants of the Mannich reaction. Angew Chem, Int Ed Engl, 1998, 37: 1045～1070.
[4] Cordova A. The direct catalytic asymmetric mannich reaction. Acc Chem Res, 2004, 37: 102～112.
[5] List B. The direct catalytic asymmetric three-component mannich reaction. J Am Chem Soc, 2000, 122: 9336, 9337.

McMurry 反应 90, 214

[1] Sharpless K B, Umbreit M A, Nieh M T et al. Lower valent tungsten halides. New class of reagents for deoxygenation of organic molecules. J Am Chem Soc, 1972, 94: 6538～6540.
[2] McMurry J E. Organic chemistry of low-valent titanium. Acc Chem Res, 1974, 7: 281～286.
[3] McMurry J E. Carbonyl-coupling reactions using low-valent titanium. Chem Rev, 1989, 89: 1513～1524.
[4] Ephritikhine M. A new look at the McMurry reaction. Chem Commun, 1998, 2549～2554.
[5] G ansaeuer A, Bluhm H. Reagent-controlled transition-metal-catalyzed radical reactions. Chem Rev, 2000, 100: 2771～2788.

Meerwein 芳基化反应 149

[1] Rondestvedt C S Jr. Arylation of unsaturated compounds by diazonium salts (the Meerwein arylation reaction). Org React, 1960, 11: 189～260.
[2] Rondestvedt C S Jr. Arylation of unsaturated compounds by diazonium salts (the Meerwein arylation reaction). Org React, 1976, 24: 225～259.
[3] Obushak N D, Lyakhovich M B, Bilaya E E. Arenediazonium tetrachlorocuprates (II). Modified versions of the Meerwein and Sandmeyer reactions. Russ J Org Chem, 2002, 38: 38～46.
[4] Mella M, Coppo P, Guizzardi B et al. Photoinduced, ionic meerwein arylation of olefins. J Org Chem, 2001, 66: 6344～6352.

Meerwein-Ponndorf-Verley 还原反应 65

[1] Wilds A L. Reduction with AI alkoxides (Meerwein-Ponndorf-Verley reduction). Org React, 1944, 21: 78～223.
[2] Maruoka K. Bidentate Lewis acids for organic synthesis. Catal Today, 2001, 66: 33～45.
[3] Ooi T, Ichikawa H, Maruoka K. Practical approach to the Meerwein- Ponndorf-Verley reduction of carbonyl substrates with new aluminum catalysts. Angew Chem, Int Ed Engl, 2001, 40: 3610～3612.

Michael 加成反应 118, 129, 171

[1] Bergmann E D, Ginsburg D, Pappo R. The Michael reaction. Org React, 1959, 10: 179～563.
[2] Hunt D A. Michael addition of organolithium compounds. Org Prep Proced Int, 1989, 21:

705～749.
[3] Little R D, Masjedizadeh M R, Wallquist O et al. The intramolecular Michael reaction. Org React, 1995, 47: 315～552.
[4] Notz W, Tanaka F, Barbas C F Ⅲ. Enamine-based organocatalysis with proline and diamines: the development of direct Catalytic asymmetric Aldol, Mannich, Michael, and Diels-Alders reactions. Acc Chem Res, 2004, 37: 580～591.
[5] Angelo J D, Cave C, Desmaele D et al. The asymmetric Michael addition reactions using chiral imines: application to the synthesis of compounds of biological interest. Trends in Organic Chemistry, 1993, 4: 555～616.
[6] Poon T, Mundy B P, Shattuck T W. The Michael reaction. J Chem Educ, 2002, 79: 264～267.

Mitsunobu 反应 16

[1] Castro B R. Replacement of alcoholic hydroxyl groups by halogens and other nucleophiles via oxyphosphonium intermediates. Org React, 1983, 29: 1～162.
[2] Hughes D L. The Mitsunobu reaction. Org React, 1992, 42: 335～656.
[3] Hughes D L. Progess in the Mitsunobu reaction. A review Org Prep Proced Int, 1996, 28: 127～164.
[4] Simon C, Hosztafi S, Makleit S. Application of the Mitsunobu reaction in the field of alkaloids. J Heterocycl Chem, 1997, 34: 349～365.
[5] Varasi M, Walker K A M, Maddox M L. A revised mechanism for the Mitsunobu reaction. J Org Chem, 1987, 52: 4235～4238.
[6] Hughes D L, Reamer R A, Bergan J J et al. A mechanistic study of the Mitsunobu esterification reaction. J Am Chem Soc, 1988, 110: 6487～6491.
[7] Ahn C, Correia R, DeShong P. Mechanistic study of the Mitsunobu reaction. J Org Chem, 2002, 67: 1751～1753.

Miyaura 硼酸化反应 164

[1] Ishiyama T, Matsuda N, Miyaura N et al. Platinum (0)-catalyzed diboration of alkynes. J Am Chem Soc, 1993, 115: 11018, 11019.
[2] Ishiyama T, Matsuda N, Miyaura N. Platinum (0)-catalyzed cross-coupling reaction of alkoxydiboron with haloarenes: a direct procedure for arylboronic eaters. J Org Chem, 1995, 60: 7508～7510.
[3] Dembitsky V M, Ali H A, Srebnik M. Recent chemistry of the diboron compounds. Adv Organoment Chem, 2004, 51: 193～250.

Mukaiyama 醇醛缩合反应 171, 376

[1] Heathcock C H. Acyclic stereocontrol through the aldol condensation. Science, 1981, 214: 395～400.
[2] Mukaiyama T. The directed aldol reaction. Org React, 1982, 28: 203～331.

[3] Mahrwald R. Diastereoselection in Lewis-acid-mediated aldol additions. Chem Rev, 1999, 99: 1095～1120.

[4] Casiraghi G, Zanardi F, Appendino G et al. The vinylogous aldol reaction: a valuable, yet understand carbon-carbon bond-forming maneuver. Chem Rev, 2000, 100: 1929～1972.

[5] Murray B A. Reactions of aldehydes and ketones and their derivatives. Org React Mech, 2003, 1～33.

[6] Palomo C, Oiarbide M, Garcia J M. Current progress in the asymmetric aldol addition reaction. Chem Soc Rev, 2004, 33: 65～75.

[7] Kuwajima I, Nakamura E. Reactive enolates from enol silyl ethers. Acc Chem Res, 1985, 18: 181～187.

Myers 不对称烃化反应 367

[1] Myers A G, Yang B H, Chen H et al. Use of pseudoephedrine as a practical chiral auxiliary for asymmetric synthesis. J Am Chem Soc, 1994, 116: 9361, 9362.

[2] Myers A G, Yang B H, Chen H et al. Pseudoephedrine as a practical chiral auxiliary for the synthesis of highly enantiomerically enriched carboxylic acids, alcohols, aldehydes, and ketones. J Am Chem Soc, 1997, 119: 6496～6511.

[3] Ager D J, Prakash I, Schaad D R. 1, 2-Amino alcohols and their heterocyclic derivatives as chiral auxiliaries in asymmetric synthesis. Chem Rev, 1996, 96: 835～875.

[4] Colby E A, O'Brien K C, Jamison T F. Synthesis of amphidinolide T1 via catalytic, stereo-selective macrocyclization. J Am Chem Soc, 2004, 126: 998, 999.

Nazarov 环化反应 212

[1] Santelli-Rouvier C, Santelli M. The Nazarov cyclization. Synthesis, 1983, 429～442.

[2] Krohn K. Nazarov and pauson-khand reactions. Org Synth, Highlights, 1991, 137～144.

[3] Habermas K L, Denmark S E, Jones T K. The Nazarov cyclization. Org React, 1994, 45: 11～58.

[4] Tius M A. Cationic cyclopentannelation of allene ethers. Acc Chem Res, 2003, 36: 284～290.

Nef 反应 60

[1] Pinnick H W. The Nef reaction. Org React, 1990, 38: 655～792.

[2] Hawthorne M F. aci-Nitroalkanes. II. The mechanism of the Nef reaction. J Am Chem Soc, 1957, 79: 2510～2515.

Negishi 反应 166

[1] King A O, Negishi E, Villani F J Jr et al. A general synthesis of terminal and internal arylalkynes by the palladium-catalyzed reaction of alkynylzinc reagents with aryl halides. J Org Chem, 1978, 43: 358～360.

[2] Negishi E. Palladium- or nickel-catalyzed cross coupling. A new selective method for carbon-carbon bond formation. Acc Chem Res, 1982, 15: 340～348.

[3] Negishi E, Takahashi T, Akiyoshi K. Aspects of cross-coupling reactions catalyzed by pal-

ladium and nickel complexes. Chem Ind，1988，33：381～407.

[4] Lessene G. Advances in the negishi coupling. Aust J Chem，2004，57：107.

[5] Zhou J，Fu G C. Palladium-catalyzed negishi cross-coupling reactions of unactivated alkyl iodides，bromides，chlorides，and tosylates. J Am Chem Soc，2003，125：12527～12530.

[6] Miyaura N，Suzuki A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. Chem Rev，1995，95：2457～2483.

Noyori 不对称氢化 5，466

[1] Noyori R，Hashiguchi S. Asymmetric transfer hydrogenation catalyzed by chiral ruthenium complexes. Acc Chem Res，1997，30：97～102.

[2] Naota T，Takaya H，Murahashi S -I. Ruthenium-catalyzed reactions for organic synthesis. Chem Rev，1998，98：2599～2660.

[3] Kumobayashi H，Miura T，Sayo N et al. Recent advances of BINAP chemistry in the industrial aspects. Synlett，2001，1055～1064.

[4] Noyori R. Asymmetric catalysis：science and opportunities（Nobel Lecture）. Angew Chem In Ed Engl，2002，41：2008～2022.

[5] Tang W，Zhang X. New chiral phosphorus ligands for enantioselective hydrogenation. Chem Rev，2003，103：3029～3069.

Oppenauer 氧化反应 65

[1] Djerassi C. Oppenauer Oxidation. Org React，1951，6：207～272.

[2] de Graauw C F，Peters J A，van Bekkum H et al. Meerwein-Ponndorf-Verley reductions and Oppenauer oxidations：an integrated approach. Synthsis，1994，1007～1017.

Oxy-Cope 重排，Anionic Oxy-Cope 重排 275，276

[1] Lutz R P. Catalysis of the cope and claisen rearrangements. Chem Rev，1984，84：205～247.

[2] Paquette L A. Stereocontrolled synthesis of complex cyclic ketones by oxy-cope rearrangement. Angew Chem，1990，102：642～660.

[3] Wilson S R. Anion-assisted sigmatropic rearrangdments. Org React，1993，43：93～250.

[4] Paquette L A. Recent applications of anionic oxy-cope rearrangements. Tetrahedron，1997，53：13971～14020.

Passerini 反应 143

[1] Ugi I. The α-addition of immonium ions and anions to isonitriles coupled with secondary reactions. Angew Chem Int Ed Engl，1962，1：8～21.

[2] Ugi I K. MCR. XXIII. The highly variable multidisciplinary preparative and theoretical possibilities of the Ugi multicomponent reactions in the past，now，and in the future. Proc Est Acad of Sci Chem，1998，47：107～127.

[3] Hulme C，Gore V. Multi-component reactions：emerging chemistry in drug discovery from xylocain to crixivan. Curr Med Chem，2003，10：51～80.

Payne 重排 344

[1] Ibuka T. The aza-Payne rearrangement: a synthetically valuable equilibration. Chem Soc Rev, 1998, 27: 145～154.

[2] Hanson R M. Epoxide migration (Payne rearrangement) and related reactions. Org React, 2002, 60: 1～156.

[3] Ibuka T, Nakai K, Habashita H et al. Aza-Payne rearrangement of activated 2-aziridinemethanols and 2, 3-Epoxy amines under basic conditions. J Org Chem, 1995, 60: 2044～2058.

Perkin 反应 138

[1] Carter H E. Azlactones. Org React, 1946, 198～239.

[2] Buckles R E, Bremer K G. A kinetic study of the Perkin condensation. J Am Chem Soc, 1953, 75: 1487～1489.

Peterson 反应 172

[1] Peterson D J. Carbonyl olefination reaction using silyl-substituted organometallic compounds. J Org Chem, 1968, 33: 780～784.

[2] Colvin E W. Silicon in organic synthesis. Chem Soc Rev, 1978, 7: 15～64.

[3] Ager D J. The Peterson reaction. Synthesis, 1984, 38: 1～223.

[4] Ager D J. The Peterson olefination reaction. Org React, 1990, 38: 1～223.

[5] Barrett A G M, Hill J M, Wallace E M et al. Recent studies on the Peterson olefination reaction. Synlett, 1991, 11: 764～770.

Reformatsky 反应 109

[1] Shriner R L. Reformatskii reaction. Org React, 1942, 1～37.

[2] Diaper D G M, Kuksis A. Synthesis of alkylated alkanedioic acids. Chem Rev, 1959, 59: 89～178.

[3] Rathke M W. Reformatskii reaction. Org React, 1975, 22: 423～460.

[4] Fuerstner A. Recent advancements in the Reformatskii reaction. Synthesis, 1989, 8: 571～590.

[5] Erdik E. Transition metal catalyzed reactions of organozinc reagents. Tetrahedron, 1992, 48: 9577～9648.

[6] Ocampo R, Dolbier W R Jr. The Reformatsky reaction in organic synthesis. Recent advances. Tetrahedron, 2004, 60: 9325～9374.

[7] Orsini F, Sello G. Transition metals-mediated Reformatsky reactions. Current Organic Synthesis, 2004, 111～135.

Reimer-Tiemann 反应 147

[1] Wynberg H. The Reimer-Tiemann reaction. Chem Rev, 1960, 60: 169～184.

[2] Wynberg H, Meijer E W. The Reimer-Tiemann reaction. Org React, 1982, 28: 1～36.

Rieche 反应 148

[1] Rieche A. α-Haloethers. IV. Synthesis of aromatic aldehydes with dichloromethyl alkyl ethers. Chemische Berichte. 1960. 93: 88～94.

[2] Rieche A. Aromatic aldehydes. Mesitaldehycle. Org Syn Coll, 1973, 5: 49～51.

Robinson 成环反应 119, 210, 378

[1] Bergmann E D, Ginsburg D, Pappo R. The Michael reaction. Org React, 1959, 10: 179～563.

[2] Gawley R E. The Robinson annelation and related reactions. Synthesis, 1976, 777～794.

[3] Jung M E. A review of annelation. Tetrahedron, 1976, 32: 3～31.

[4] Telschow J E, Reusch W. Enamino ketone variant of the Robinson annelation. J Org Chem, 1975, 40: 862～865.

[5] Huffman J W, Potnis S M, Satish A V. A silyl enol ether variation of the Robinson annulation. J Org Chem, 1985, 50: 4266～4270.

[6] Frontier A J, Raghavan S, Danishefsky S J. A highly stereoselective total synthesis of hispidospermidin: derivation of a pharmacophore model. J Am Chem Soc, 2000, 122: 6151～6159.

Roush 不对称烯丙基化反应 364

[1] Roush W R, Walts Alan E, Hoong L K. Diastereo- and enantioselective aldehyde addition reactions of 2-allyl-1, 3, 2-dioxaborolane-4, 5-dicarboxylic esters, a useful class of tartrate ester modified allylboronates. J Am Chem Soc, 1985, 107: 8186～8190.

[2] Roush W R, Ando K, Powers D B et al. Enantioselective synthesis using diisopropyl tartrate-modified (E)- and (Z)-crotylboronates: reactions with achiral aldehydes. Tetrahedron Lett, 1988, 29: 5579～5582.

[3] Brown H C, Jadhav P K. Asymmetric carbon-carbon bond formation via- allyldiisopinocampheylborane. Simple synthesis of secondary homoallylic alcohols with excellent enantiomeric purities. J Am Chem Soc, 1983, 105: 2092, 2093.

[4] Corey E J, Yu C M, Kim S S. A practical and efficient method for enantioselective allylation of aldehydes. J Am Chem Soc, 1989, 111: 5495, 5496.

Sakurai 烯丙基化反应 176

[1] Schinzer D. Intramolecular addition reactions of allylic and propargylic silanes. Synthesis, 1988, 263～273.

[2] Fleming I, Dunogues J, Smithers R. The electrophilic substitution of allylsilanes and vinylsilanes. Org React, 1989, 37: 57～575.

[3] Dai L -X, Lin Y -R, Hou X -L et al. Stereoselective reactions with imines. Pure Appl Chem, 1999, 71: 1033～1040.

Sandmeyer 反应 26

[1] Hodgson H H. The Sandmeyer reaction. Chem Rev, 1947, 40: 251～277.

[2] Galli C. Radical reactions of arenediazonium ions：an easy entry into the chemistry of the aryl radical. Chem Rev，1988，88：765～792.

Schmidt 重排 264

[1] Wolff H. Schmidt reaction. Org React，1946，307～336.
[2] Pearson W H. Aliphatic azides as Lewis bases. Application to the synthesis of heterocyclic compounds. J Heterocycl Chem，1996，33：1489～1496.
[3] Aube J，Milligan G L. Intramolecular Schmidt reaction of alkyl azides. J Am Chem Soc，1991，113：8965，8966.

Shapiro 反应 42

[1] Shapiro R H. Org React，1976，23：405～507.
[2] Shapiro R H. Heath M J. J Am Chem Soc，1967，89：5734～5740.

Sharpless 不对称氨基羟基化反应 347

[1] Li G，Chang H T，Sharpless K B. Catalytic asymmetric aminohydroxylation（AA）of olefins. Angew Chem，Int Ed Engl，1996，35：451～454.
[2] Reiser O. The Sharpless asymmetric aminohydroxylation of olefins. Angew Chem，Int Ed Engl，1996，35：1308，1309.
[3] Bodkin J A，McLeod M D. The Sharpless asymmetric aminohydroxylation. J Chem Soc Perkin Trans 1，2002，2733～2746.
[4] Nilov D，Reiser O. Recent advances on the Sharpless asymmetric aminohydroxylation. Organic Synthesis Highlights，2003，5：118～124.
[5] Muniz K. Imido-osmium（VIII）compounds in organic synthesis：aminohydroxylation and diamination reactions. Chem Soc Rev，2004，33：166～174.

Sharpless 不对称环氧化反应 341

[1] Katsuki T，Sharpless K B. The first practical method for asymmetric epoxidation. J Am Chem Soc，1980，102：5974～5976.
[2] Hoeft Eugen. Enantioselective epoxidation with peroxidic oxygen. Top Curr Chem，1993，164：63～77.
[3] Katsuki T，Martin V S. Asymmetric epoxidation of allylic alcohols：the Katsuki-Sharpless epoxidation reaction. Org React，1996，48：1～299.
[4] Shum W P，Cannarsa M J. Sharpless asymmetric epoxidation：scale-up and industrial production. Chirality in Industry，1997，2：363～380.
[5] Sharpless K B. Searching for new reactivity（Nobel Lecture）. Angew Chem，Int Ed Engl，2002，41：2024～2032.
[6] Kolodiazhnyi O I. Multiple stereoselectivity and its application in organic synthesis. Tetrahedron，2003，59：5953～6018.

Sharpless 不对称双羟基化反应 345

[1] Jacobsen E N，Marko I，Mungall W S et al. Asymmetric dihydroxylation via ligand-acceler-

ated catalysis. J Am Chem Soc，1988，110：1968～1970.

[2] Kolb H C，VanNieuwenhze M S，Sharpless K B. Catalytic asymmetric dihydroxylation. Chem Rev，1994，94：2483～2547.

[3] Cha J K，Kim N -S. Acyclic Stereocontrol induced by allylic alkoxy groups. synthetic applications of stereoselective dihydroxylation in natural product synthesis. Chem Rev，1995，95：1761～1795.

[4] Hammann P. Enantioselective synthesis of piperidine alkaloids. Organic Synthesis Highlights，1995，2：323～334.

Shi 不对称环氧化反应 381

[1] Tu Y，Wang Z X，Shi Y. An efficient asymmetric epoxidation method for trans-olefins mediated by a fructose-derived ketone. J Am Chem Soc，1996，118：9806～9807.

[2] Wang Z X，Tu Y，Frohn M et al. An efficient catalytic asymmetric epoxidation method. J Am Chem Soc，1997，119：11224～11235.

[3] Adam W，Saha-Moeller C R，Zhao C G. Dioxirane epoxidation of alkenes. Org React，2002，61：219～516.

[4] Xiong Z，Corey E J. Simple total synthesis of the pentacyclic Cs-symmetric structure attributed to the squalenoid glabrescol and three Cs-Symmetric diastereomers compel structural revision. J Am Chem Soc，2000，120：4831，4832.

Simmons-Smith 环丙烷化反应 228，348

[1] Simmons H E，Smith R D. A new synthesis of cyclopropanes from olefins. J Am Chem Soc，1958，80：5323，5324.

[2] Simmons H E，Smith R D. A new synthesis of cyclopropanes. J Am Chem Soc，1959，81：4256～4264.

[3] Boche G，Lohrenz J C W. The electrophilic nature of carbenoids，nitrenoids，and oxenoids. Chem Rev，2001，101：697～756.

[4] Charette A B，Beauchemin A. Simmons-Smith cyclopropanation reaction. Org React，2001，58：1～415.

[5] Lebel H，Marcoux J -F，Molinaro C et al. Stereoselective cyclopropanation reactions. Chem Rev，2003，103：977～1050.

[6] Mori A，Arai I，Yamamoto H et al. Asymmetric Simmons-Smith reactions using homochiral protecting groups. Tetrahedron，1986，42：6447～6458.

[7] Long J，Yuan Y，Shi Y. Asymmetric simmons-smith cyclopropanation of unfunctionalized olefins. J Am Chem Soc，2003，125：13632，13633.

[8] Nakamura M，Hirai A，Nakamura E. Reaction pathways of the simmons-smith reaction. J Am Chem Soc，2003，125：2341～2350.

Smiles 重排 286

[1] Bunnett J F，Zahler R E. Aromatic nucleophilic substitution reactions. Chem Rev，1951，49：273～412.

[2] Truce W E，Kreider E M，Brand W W. The smiles and related rearrangements of aromatic systems. Org React，1970，18：99～215.

[3] Bayles R，Johnson M C，Maisey R F et al. A smiles rearrangement involving non-activated aromatic systems；the facile conversion of phenols to anilines. Synthesis，1977，33，34.

Snieckus 定向邻位金属化反应 105

[1] Gilman H，Morton J W Jr. The metalation reaction with organolithium compounds. Org React，1954，258～304.

[2] Mallan J M，Bebb R L. Metalations by organolithium compounds. Chem Rev，1969，69：693～755.

[3] Gschwend H W，Rodriguez H R. Heteroatom-facilitated lithiations. Org React，1979，26：1～360.

[4] Snieckus V. Regioselective synthetic processes based on the aromatic directed metalation strategy. Pure Appl Chem，1990，62：671～680.

[5] Green L，Chauder B，Snieckus V. The directed ortho metalation-cross-coupling symbiosis in heteroaromatic synthesis. J Heterocycl Chem，1999，36：1453～1468.

Sommelet-Hauser 重排 284

[1] Pine S H，Base-promoted rearrange ments of quatermary ammonium salts. Org. React，1970，18：403～464.

[2] Nakanom M，Sato Y，Rearrangement of (Substituted benzyl) trimethyl-ammonium ylides in a nonbasic medium：the improved sommelet-Hauser rearrangement，J. Org. Chen. 1987，52：1844～1847.

Sonogashira 反应 166

[1] Sonogashira K，Tohda Y，Hagihara N. Convenient synthesis of acetylenes. Catalytic substitutions of acetylenic hydrogen with bromo alkenes，iodo arenes，and bromopyridines. Tetrahedron Lett，1975，4467～4470.

[2] Sonogashira K. Coupling reaction between sp2 and sp carbon centers. Comp Org Synth，1991，3：521～549.

[3] Pierre G J，Savignac M. Recent developments of palladium (0) catalyzed reactions in aqueous medium. Journal of Organometallic Chemistry，1999，576：305～317.

[4] Negishi E I. A genealogy of Pd-catalyzed cross-coupling. J Organomet Chem，2002，653：34～40.

[5] Tamao K，Miyaura N. Introduction to cross-coupling reactions. Topics in Current Chemistry，2002，219：1～9.

[6] Jutand A. Dual role of nucleophiles in palladium-catalyzed Heck，Stille，and Sonogashira reactions. Pure Appl Chem，2004，76：565～576.

Stephen 醛合成反应 (Stephen 还原反应) 93

[1] Ferguson L N. The synthesis of aldehydes from carboxylic acids. Chem Rev，1946，38：227～254.

[2] Mosettig E. The synthesis of aldehydes from carboxylic acids. Org React，1954，218～257.

Stetter 反应 142

[1] Stetter H, Schreckenberg M. Addition of aldehydes to activated double bonds. Angew Chem, 1973, 85: 89.

[2] Stetter H, Kuhlmann H. The catalyzed nucleophilic addition of aldehydes to electrophilic double bonds. Org React, 1991, 40: 407～496.

[3] Enders D, Breuer K, Runsink J et al. The first asymmetric intramolecular Stetter reaction. Helv Chim Acta, 1996, 79: 1899～1902.

Stevens 重排 271

[1] Pine S H. Base-promoted rearrangements of quaternary ammonium salts. Org React, 1970, 18: 403～464.

[2] Pant J, Joshi B C. Stevens rearrangement. Indian Journal of Chemical Education, 1980, 7: 11～16.

Stille 反应 165

[1] Milstein D, Stille J K. Mechanism of reductive elimination. Reaction of alkylpalladium (II) complexes with tetraorganotin, organolithium, and Grignard reagents. Evidence for palladium (IV) intermediacy. J Am Chem Soc, 1979, 101: 4981～4991.

[2] Stille J K. Palladium-catalyzed coupling reactions of organic electrophiles with organic tin compounds. Angew Chem, 1986, 98: 504～519.

[3] Mitchell T N. Palladium-catalyzed reactions of organotin compounds. Synthesis, 1992, 803～815.

[4] Farina V, Krishnamurthy V, Scott W J. The Stille reaction. Org React. 1997, 50: 1～6.

[5] Stanforth S P. Catalytic cross-coupling reactions in biaryl synthesis. Tetrahedron, 1998, 54: 263～303.

[6] Miyaura N. Cross-coupling reactions. A practical guide. Top Curr Chem, 2002, 219: 248.

Stobbe 缩合反应 137

[1] Johnson W S, Daub G H. The Stobbe condensation. Org React 1951, VI: 1～73.

[2] Arason K M, Bergmeier S C. The synthesis of succinic acids and derivatives. Org Prep Proced Int, 2002, 34: 337, 339～366.

Stork 烯胺合成反应 129

[1] Hickmott P W. Enamines: recent advances in synthetic, spectroscopic, mechanistic, and stereochemical aspects. II. Tetrahedron, 1982, 38: 3363～3446.

[2] Hickmott P W. Enamines: recent advances in synthetic, spectroscopic, mechanistic, and stereochemical aspects. I. Tetrahedron, 1982, 38: 1975～2050.

[3] Whitesell J K, Whitesell M A. Alkylation of ketones and aldehydes via their nitrogen derivatives. Synthesis, 1983, 517～536.

Suzuki 反应 163

[1] Suzuki A. Organoboron compounds in new synthetic reactions. Pure Appl Chem, 1985, 57: 1749～1758.

[2] Suzuki A. New synthetic transformations via organoboron compounds. Pure Appl Chem,

1994, 66: 213～222.

[3] Miyaura N, Suzuki A. Palladium-catalyzed cross-coupling reactions of organoboron compounds. Chem Rev, 1995, 95: 2457～2483.

[4] Stanforth S P. Catalytic cross-coupling reactions in biaryl synthesis. Tetrahedron, 1998, 54: 263～303.

[5] Oehme G, Grassert I, Paetzold E et al. Complex catalyzed hydrogenation and carbon-carbon bond formation in aqueous micelles. Coord Chem Rev, 1999, 185, 186: 585～600.

[6] Chemler S R, Trauner D, Danishefsky S J. The B-alkyl Suzuki-Miyaura cross-coupling reaction: development, mechanistic study, and applications in natural product synthesis. Angew Chem Int Ed Engl, 2001, 40: 4544～4568.

[7] Hassan J, Sevignon M, Gozzi C et al. Aryl-aryl bond formation one century after the discovery of the Ullmann reaction. Chem Rev, 2002, 102: 1359～1469.

[8] Jones W D. Synthetic chemistry. The key to successful organic synthesis is. Science, 2002, 295: 289, 290.

Swern 氧化 63

[1] Sharma A K, Ku T, Dawson A D et al. Iminosulfuranes. XV. Dimethyl sulfoxide- trifluoroacetic anhydride. New and efficient reagent for the preparation of iminosulfuranes. J Org Chem, 1975, 40: 2758～2764.

[2] Omura K, Sharma A K, Swern D. Dimethyl sulfoxide-trifluoroacetic anhydride. New reagent for oxidation of alcohols to carbonyls. J Org Chem, 1976, 41: 957～962.

[3] Mancuso A J, Swern D. Activated dimethyl sulfoxide: useful reagents for synthesis. Synthesis, 1981, 165～185.

Tebbe 试剂成烯反应 186

[1] Pine S H. Carbonyl methylenation and alkylidenation using titanium-based reagents. Org React, 1993, 43: 1～91.

[2] Beckhaus R, Santamaria C. Carbene complexes of titanium group metals - formation and reactivity. J Organomet Chem, 2001, 617, 618: 81～97.

Ugi 反应 143

[1] Ugi I. Novel synthetic approach to peptides by computer planned stereoselective four component condensations of -ferrocenyl alkylamines and related reactions. Rec Chem Prog, 1969, 30: 289～311.

[2] Dyker G. Amino acid derivatives by multicomponent reactions. Angew Chem, Int Ed Engl, 1997, 36: 1700～1702.

[3] Domling A, Ugi I. Multicomponent reactions with isocyanides. Angew Chem, Int Ed Engl, 2000, 39: 3168～3210.

Vilsmeier 甲酰化反应 147

[1] Burn D. Alkylation with the Vilsmeier reagent. Chem Ind, 1973, 870～873.

[2] Jones G, Stanforth S P. The Vilsmeier reaction of fully conjugated carbocycles and heterocycles. Org React, 1997, 49: 1～330.

[3] Jones G, Stanforth S P. The Vilsmeier reaction of non-aromatic compounds. Org React, 2000, 56: 355～659.

[4] Tasneem. Vilsmeier-Haack reagent (halomethyleneiminium salt). Synlett, 2003, 138, 139.

[5] Balser D, Calmes M, Daunis J et al. Improvement of the Vilsmeier-Haack reaction. Org Prep Proced Int, 1993, 25: 338～341.

Wacker 氧化反应 52

[1] Takacs J M, Jiang X T. The Wacker reaction and related alkene oxidation reactions. Curr Org Chem, 2003, 7: 369～396.

[2] Gaunt M J, Spencer J B. Derailing the wacker oxidation: development of a palladium-catalyzed amidation reaction. Org Lett, 2001, 3: 25～28.

[3] Niu S, Hall M B. Theoretical studies on reactions of transition-metal complexes. Chem Rev, 2000, 100: 353～405.

[4] Akermark B, Soederberg B C, Hall S S. The mechanism of the wacker process. corroborative evidence for distal addition of water and palladium. Organometallics, 1987, 6: 2608～2610.

Wagner-Meerwein 重排 256

[1] Streitwieser A Jr. Solvolytic displacement reactions at saturated carbon atoms. Chem Rev, 1956, 56: 571～752.

[2] Creary X. Electronegatively substituted carbocations. Chem Rev, 1991, 91: 1625～1678.

[3] Saunders M, Jimenez-Vazquez H A. Recent studies of carbocations. Chem Rev, 1991, 91: 375～397.

Weinreb 酮合成反应 102

[1] Nahm S, Weireb S M. N-Methoxy-N-methylamides as efficient acylating agents. Tetrahedron Lett, 1981, 22: 3815～3818.

[2] Sibi M P. Chemistry of N-methoxy-N-methylamides. Applications in Synthesis. Org Prep Proced Int, 1993, 25: 15～40.

[3] Khlestkin V K, Mazhukin D G. Recent advances in the application of N, *O*-dialkylhydroxylamines in organic chemistry. Curr Org Chem, 2003, 7, 967～993.

Wittig 反应 181

[1] Maercker A. The Wittig reaction. Org React, 1965, 14: 270～490.

[2] Boutagy J, Thomas R. Olefin synthesis with organic phosphonate carbanions. Chem Rev, 1974, 74: 87～99.

[3] Wadsworth W S Jr. Synthetic applications of phosphoryl-stabilized anions. Org React, 1977, 25: 73～253.

[4] Murphy P J, Brennan J. The Wittig olefination reaction with carbonyl compounds other than aldehydes and ketones. Chem Soc Rev, 1988, 17: 1～30.

[5] Maryanoff B E, Reitz A B. The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry, mechanism, and selected synthetic aspects. Chem Rev, 1989, 89: 863～927.

[6] Erker G, Hock R, Wilker S et al. New aspects of the thio-Wittig reaction. Phosphorus,

Sulfur Silicon Relat Elem，1999，153，154：79～97.
[7] Rein T，Pedersen T M. Asymmetric Wittig type reactions. Synthesis，2002，579～594.
[8] Dondoni A，Marra A，Mizuno M et al. Linear total synthetic routes to β-D-C-（1，6）-linked oligoglucoses and oligogalactoses up to pentaoses by iterative Wittig olefination assembly. J Org Chem，2002，67：4186～4199.

Wittig 重排 272

[1] Schoellkopf U. Recent results in carbanion chemistry. Angew Chem，Int Ed Engl，1970，9：763～773.
[2] Nakai T，Mikami K. [2，3]-Wittig sigmatropic rearrangements in organic synthesis. Chem Rev，1986，86：885～902.
[3] Nakai T，Mikami K. The [2，3]-Wittig rearrangement. Org React，1994，46：105～209.
[4] Nakai T，Tomooka K. Asymmetric [2，3]-Wittig rearrangement as a general tool for asymmetric synthesis. Pure and Appl Chem，1997，69：595～600.
[5] Tomooka K，Kikuchi M，Igawa K et al. Stereoselective total synthesis of zaragozic acid A based on an acetal [1，2] Wittig rearrangement. Angew Chem，Int Ed Engl，2000，39：4502～4505.

Wittig-Horner 反应 184

[1] Maryanoff B E，Reitz A B. The Wittig olefination reaction and modifications involving phosphoryl-stabilized carbanions. Stereochemistry，mechanism，and selected synthetic aspects. Chem Rev，1989，89：863～927.
[2] Schlosser M，Christmann K F. Carbonyl olefination with α-substitution. Synthesis，1969，1：38，39.

Wolff 重排 261

[1] Ye T，McKervey M. Organic Synthesis with α-Diazo carbonyl compounds. Chem Rev，1994，94：1091～1160.
[2] Kirmse W. 100 years of the Wolff rearrangement. Eur. J Org Chem，2002，2193～2256.
[3] Thornton D E，Gosavi R K，Strausz O P. Mechanism of the Wolff rearrangement. Ⅱ. J Am Chem Soc，1970，92：1768，1769.
[4] Sato T，Niino H，Yabe A. Ketene formation in benzdiyne chemistry：ring cleavage versus Wolff rearrangement. J Am Chem Soc，2003，125：11936～11941.
[5] Zimmerman H E，Wang P. An unusual abnormal Wolff rearrangement. Can J Chem，2003，81：517～524.

Wolff-Kishner 还原反应 94

[1] Todd D. Wolff-Kishner reduction. Org React，1948，4：378～422.
[2] Parquet E，Lin Q. Microwave-assisted Wolff-Kishner reduction reaction. J Chem Educ，1997，74：1225.
[3] Taber D F，Stachel S J. On the mechanism of the Wolff-Kishner reduction. Tetrahedron Lett，1992，33：903～906.

附录 4　问题和习题参考答案或提示

第 2 章　问题

问题 2.1

(1) O　CH_2Br

(2) $(CH_3)_3CCH_2Cl$

(3) CH_2Cl

(4) CH_3　I

问题 2.2

(1) CH_2CN　CH_2CN

(2) CN　CH_3

(3) CH_2COOCH_3

(4) $[(CH_3)_2CHO]_2P(O)CH_3+(CH_3)_2CHI$

(5) $CH_3(CH_2)_{10}CH_2SH$

(6) S　S

问题 2.3

(1) HO　O　O

(2) CH_3　I

(3) $ArSO_2O$　$COOCH_3$　N　O=C—Ph

(4) C≡CH　N　O　O

问题 2.4

(1) H_2C　$COOCH_3$　$COOCH_3$

(2) HN　O=C　NHTs

(3) OCH_3　OCH_3　$CONH(CH_2)_2COOCH_3$

(4) CH_2CN　CONHPh

(5) $(CH_2)_5CH_3$　O　O

(6) O　C—Cl　$COOCH_3$

(7)

H_3CH_2C　OH　$COOCH_3$

(8)

N　N　$\oplus$N　NH　H　$\ominus$　H　NH　C=O　Cl　O=C

问题 2.5

(1) CH_3　Br　OH

(2) Cl　CHO

(3) F　F

(4) OH　COOH　$\overset{\oplus}{N}H_3$　$Cl^{\ominus}$

(5) N_3

问题 2.6

(1) $\xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3}$ $\xrightarrow{NaSH}$ $\xrightarrow[HCl]{NaNO_2}$ $\xrightarrow{KI}$ (I, NO_2)

(2) CH_3 $\xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3}$ $\xrightarrow{KMnO_4}$ $\xrightarrow[HCl]{Fe}$ $\xrightarrow[HCl]{NaNO_2}$ $\xrightarrow{HBF_4}$ $\xrightarrow{\Delta}$ (COOH, F)

(3) CH_3 $\xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3}$ $\xrightarrow[HCl]{Fe}$ $\xrightarrow{(CH_3CO)_2O}$ $\xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3}$ $\xrightarrow[\Delta]{NaOH/H_2O}$ $\xrightarrow[HCl]{NaNO_2}$

$\xrightarrow{H_3PO_2}$ $\xrightarrow[HCl]{Fe}$ $\xrightarrow[HCl]{NaNO_2}$ $\xrightarrow[\Delta]{H_2O}$ (OH, CH_3)

问题 2.7

(1) $(H_3C)_2N$—C₆H₄—$COCH_3$

(2) —O—　—NO_2

(3) O　NO_2　NO_2

(4) CN　O_2N—　CH—$COOC_2H_5$　NO_2

问题 2.8

(1) CH_2Br　OH

(2) I　N_3

(3) Ph　O　O　CH_2I

问题 2.9

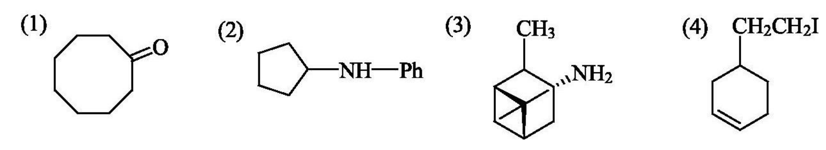
(1) $CH_3(CH_2)_3$—CH(Cl)—C(=O)—Cl

(2) $(CH_3)_2C═CHCO_2H + CHCl_3$

(3) O　C　Ph

(4) O　O　CH_3　O

问题 2.10



问题 2.11

(1) CH_3　$(H_3C)_2HC$　CH_3

(2) $(H_3C)_3C$

(3) $CH_2═CH—Cl + (CH_3)_2NCH_2CH_3$

(4) O

问题 2.12

(1) (2) H_2C H OH (3) (4) OCH_2Ph CH_3 H CH_3

第 2 章　习题

(1) Cl H N N H O CH_3

(2) HS NH O

(3) TMSO NH_2 N O O

(4) H_3COCS O NH N $COCH_3$

(5) CH_3 H_2N N O Ph

(6) H N H N S N O O

(7) Boc N O O O CH_3 CN

(8) O Cl N Boc

(9) O O N NH O O

(10) CH_2CH_2COOH $CH{=}CH_2$ N H

(11) CH_3 F Br

(12) H_3C CH_3 O $COOCH_3$ N H OCH_3 N

(13)

(14)

第3章 问题

问题3.1 略

问题3.2 略

问题3.3

(1)

(2)

(3)

(4)

问题3.4

$K_2Cr_2O_7/H_2SO_4$	Jones	collins	PCC	PDC
√	√	√	√	√
×	有时	√	√	√
√	√	×	×	×

问题3.5

(1)

$H_3C—(CH_2)_4C≡C—CHO$

(2)

(3)

(4)

问题 3.6

(1) $HCHO + 5HCOOH$

(2) CHO OH $+CH_3COCH_3$

(3) $+ CO_2$

问题 3.7

$CH_3CH_2CH(NO_2)—CH_2CH_2COCH_3$

$CH_3CH_2C(=O)CH_2CH_2C(=O)CH_3$

问题 3.8

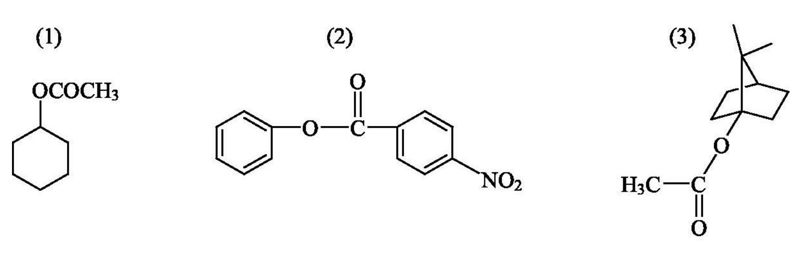
(1) Ph C O C H H Ph

(2) H_3C H C OH C HO CH_3 H　　HO CH_3 H C C H_3C H OH

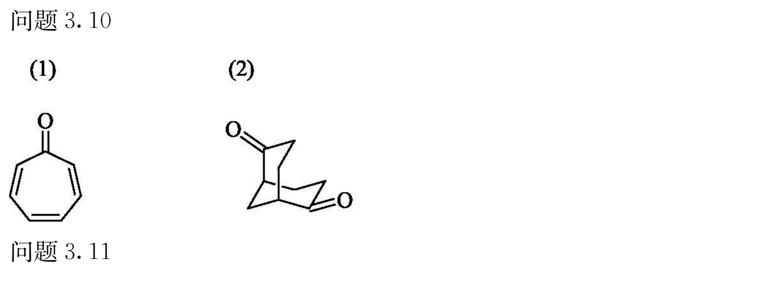
(3) $OCOCH_3$ O

(4) O

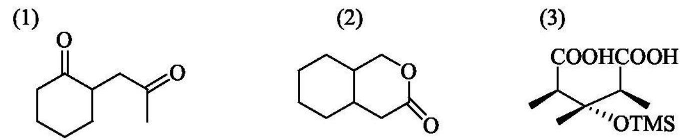
问题 3.9



问题 3.10



问题 3.11



问题 3.12

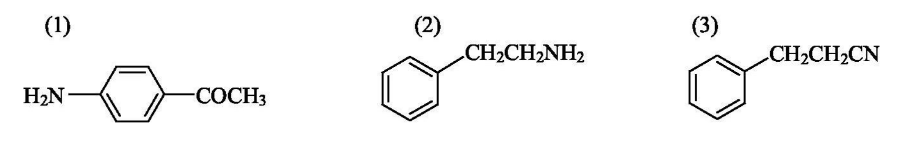
(1)　　(2)　　(3)

问题 3.13

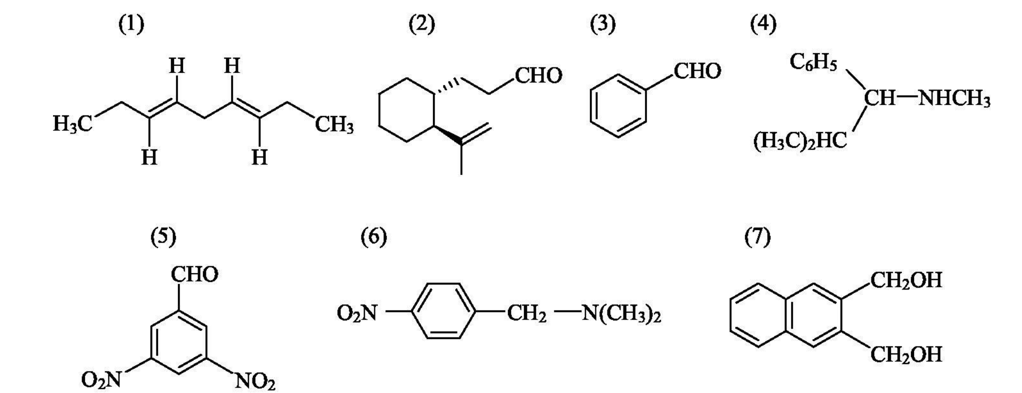
(1) $(CH_3)_3C-NH_2$　　(2) $CH_3(CH_2)_4COOH$

(3)　　(4)

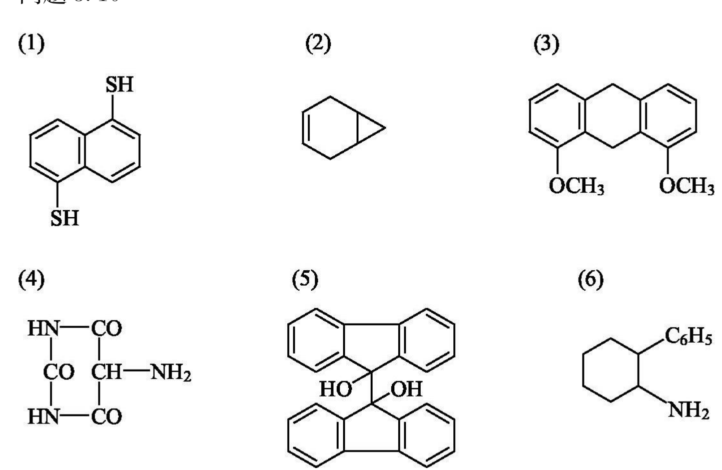
问题 3.14



问题 3.15



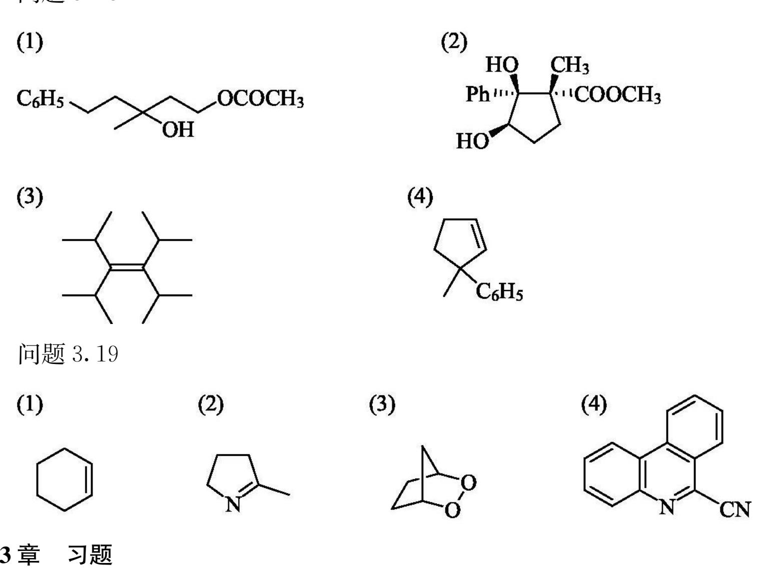
问题 3.16



问题 3.17

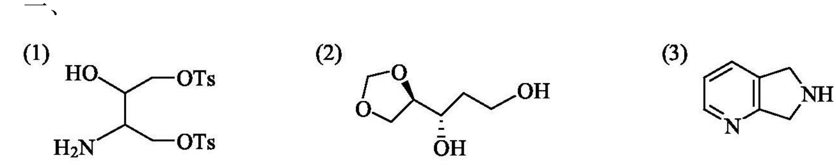
提示：碳负离子与 α,β-不饱和酯起 Michael 加成反应。

问题 3.18



第 3 章　习题

一、



(4)　　(5)　　(6)

二、

(1) HIO_4　　(2) O_3，Zn/H_2O；$OH^{\ominus}$

(3) SeO_2；$OH^{\ominus}$；HIO_4　　(4) $AlCl_3$，CH_3COCl；$C_6H_5CO_3H$；$OH^{\ominus}/H_2O$

三、

(1) B_2H_6，CH_3SCH_3　　(2) AlH_3

四、

(1) OCH_3 　 O　　(2) CH=CH—COOH　 CHO

五、

(1) $\xrightarrow{Mg,C_6H_6}\xrightarrow{H^{\oplus},H_2O}\xrightarrow[HCl]{Zn(Hg)}$ TM

(2) $\xrightarrow{AlCl_3}\xrightarrow[HCl]{Zn(Hg)}\xrightarrow{H_3PO_4}\xrightarrow[HCl]{Zn(Hg)}$ TM

(3) $\xrightarrow{CH_3CO_3H}\xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}}\xrightarrow{LiAlH_4}\xrightarrow{-2H_2O}$ TM

(4) $\xrightarrow{Mg,C_6H_6}\xrightarrow[-2H_2O]{Al_2O_3}\xrightarrow{CH_2=CHCHO}\xrightarrow[\triangle]{CH_2(COOH)_2}$ TM

(5) $\xrightarrow[Zn/Cu]{CH_2I_2}\xrightarrow[KMnO_4(cat)]{NaIO_4}\xrightarrow[H^{\oplus}]{CH_3OH}\xrightarrow[HOAc]{Cu(OAc)_2}$ TM

(6) $\xrightarrow{Zn/NaOH}\xrightarrow{H^{\oplus}}\xrightarrow[HCl]{NaNO_2}\xrightarrow{CuBr}$ TM

六、提示：在酸性条件下起逆 Claisen 酯缩合反应后还原。

第 4 章　问题

问题 4.1

(1) $CH_3CH{=}CH{-}MgBr$　　(2) $RC{\equiv}C{-}MgX + R'H$

(3) $CH_3CH_2{-}CH(OH){-}C{\equiv}CPh$

(4) CH_3, H_3C, CH_3, CH_3

问题 4.2

(1) $C_6H_5COC_6H_5 \xrightarrow[(2)\ H_2O,\ H^{\oplus}]{(1)\ C_6H_5MgBr}$

(2) $PhC(=O){-}OC_2H_5 \xrightarrow[(2)\ H_2O,H^{\oplus}]{(1)\ CH_3CH_2MgBr}$

(3) $(CH_3)_3C{-}MgBr \xrightarrow[(2)\ H_2O,\ H^{\oplus}]{(1)\ CO_2}$

(4) $C_6H_{11}{-}MgBr \xrightarrow[(2)\ H_2O,\ H^{\oplus}]{(1)\ HC(OC_2H_5)_3}$

问题 4.3

(1) $PhCH{=}CH{-}COCH_3$　　(2) $C_6H_5{-}CH_2{-}CH(CH_3)CH_2CH_3$　　(3) $(CH_3)_2CH{-}C(OH)(CH(CH_3)_2){-}CH(CH3)_2$

(4) CHO, H_3CO, OCH_3　　(5) $Ph_2C(NHPh)CH_2CH_3$

问题 4.4

(1) $Ph{-}C(CH_3){=}CH_2$　　(2) $H_3C(H)C{=}C(H){-}C(H){=}C(H)CH_3$

(3) $(CH_3)_2CHCH_2C(=O){-}C_6H_4{-}C(=O){-}OC_2H_5$　　(4) $CH_3CH_2CH_2COOC_2H_5$

问题 4.5

$$\text{4-methoxybenzaldehyde }(CHO,\ OCH_3) \xrightarrow[BrCH_2COOC_2H_5]{Zn} \xrightarrow[-H_2O]{\triangle} \xrightarrow{[H]} \xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}} \xrightarrow{SOCl_2} \xrightarrow[\text{Lindlar Pd}]{H_2}$$

问题 4.6

(1) $CH_3COCHCOOC_2H_5$ with CH_2COCH_3 attached to the CH

(2)

$$\text{PhthN}-CH(COOEt)_2 \qquad \text{PhthN}-C(COOEt)_2(CH_2COOC_2H_5) \qquad H_2N-CH(CH_2COOH)-COOH$$

问题 4.7

(1) $$CH_3COCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[(2)\ PhCH_2Cl]{(1)\ NaOEt} \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},\ H_2O;\quad (3)\ \triangle,-CO_2]{(1)\ 5\%\ NaOH}$$

(2) $$CH_3COCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow[(2)\ BrCH_2CH_3]{(1)\ NaOEt} \xrightarrow[(2)\ BrCH_2COOEt]{(1)\ NaOEt} \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},\ H_2O;\ (3)\ \triangle,-CO_2]{(1)\ 5\%\ NaOH}$$

(3) $$CH_2(COOEt)_2 \xrightarrow[(2)\ BrCH_2CH_2CH_2Br]{(1)\ NaOEt} \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},\ H_2O;\ (3)\ \triangle,-CO_2]{(1)\ 5\%\ NaOH}$$

(4) $$CH_2(COOEt)_2 \xrightarrow[(2)\ \text{PhthN}-Cl]{(1)\ NaOEt} \xrightarrow[(2)\ PhCH_2SCH_2CH_2Cl]{(1)\ NaOEt} \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},\ H_2O;\ (3)\ \triangle,-CO_2]{(1)\ 5\%\ NaOH}$$

问题 4.8

(1) $CH_2(COOEt)_2$ $\xrightarrow[\text{(2) } o\text{-}NO_2C_6H_4COCl]{\text{(1) } Mg(OC_2H_5)_2}$ $\xrightarrow[\text{(2) } H^{\oplus}, H_2O;\ (3)\ \triangle, -CO_2]{\text{(1) 5\% NaOH}}$

(2) $CH_2(COOEt)_2$ $\xrightarrow[\text{(2) } C_6H_5CH_2Cl]{\text{(1) NaH}}$ $\xrightarrow[\text{(2) } p\text{-}O_2NC_6H_4COCl]{\text{(1) NaH}}$ $\xrightarrow[\text{(2) } H^{\oplus}, H_2O;\ (3)\ \triangle, -CO_2]{\text{(1) 5\% NaOH}}$

问题 4.9

$CH_3COCH_2CH_2CH_3 + NC—CH_2—COOC_2H_5$ $\xrightarrow[\text{(2) Zn, HCl}]{\text{(1) } CH_3COONH_4, C_6H_6}$ $\xrightarrow[\text{(2) } CH_3CH_2Br]{\text{(1) NaOEt}}$

问题 4.10

(1) A. $C_6H_5—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—\underset{CH_2CH_3}{\underset{|}{CH}}—CH_2\overset{\oplus}{N}H(CH_3)_2\overset{\ominus}{Cl}$

B. $C_6H_5—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—\underset{CH_2CH_3}{\underset{|}{C}}=CH_2$

C. $C_6H_5—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—\underset{CH_2CH_3}{\underset{|}{CH}}—CH_2\overset{COOC_2H_5}{\overset{|}{C}H}COCH_3$

(2) A. $(CH_3)_2C=CH—COCH_3$

B. $(CH_3)_2C(CH_2COCH_3)CH(COOC_2H_5)_2$

C. H3C, H3C, O, O, COOC2H5 (5,5-二甲基-1,3-环己二酮-4-甲酸乙酯)

问题 4.11

(1) NC, O, Ph (环己酮，2-NC，6-Ph)

(2) Ph, CHO (环丙烷)

(3) OHC, O, OCH3; H3CO, O

问题 4.12

(1) $CH_2—CH=CH—COOC_2H_5$ with CH_2 bearing $COCOOC_2H_5$

(2) $(CH_3)_2C(CHO)—COOEt$

(3) EtOOC, COOEt, O, O, N, H

(4) N, O

(5) O, COOEt, EtOOC, COOEt

(6) $COCH_3$, O, O

问题 4.13

(1) O, O, C—Ph

(2) $COCH_2COPh$, OH

(3) O, COOEt

(4) O, O

问题 4.14

(1) $PhCHO + CH_3COCH_3 \xrightarrow[\Delta]{OH^{\ominus}} \xrightarrow{CH_3COCH_2COOEt} \xrightarrow{NaOEt} TM$

(2) O (cyclohexanone) $+ \; CH_3COCH_3 \xrightarrow[\Delta]{OH^{\ominus}} \xrightarrow[NaOEt]{CH_2(COOEt)_2} \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},\ H_2O,\ \Delta]{(1)\ NaOEt} TM$

问题 4.15

(1) $COOC_2H_5$

(2) N, $CH_2—CH(OH)—CCl_3$

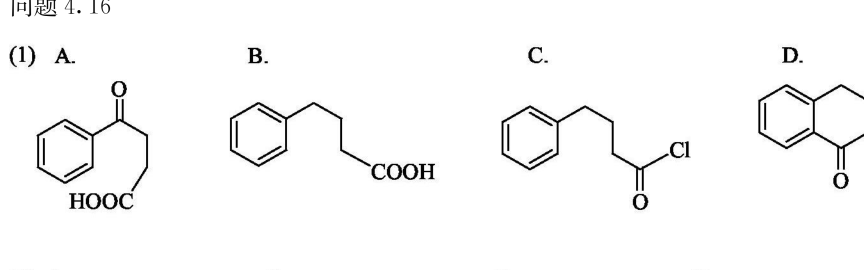
(3) $CH=C(Ph)—CN$

(4) O, O

(5) O, $CH=C(CH_2COOH)—COOEt$

问题 4.16

(1) A. B. C. D.



(2) A. B. C. D.

O
CH_3O O OCH_3

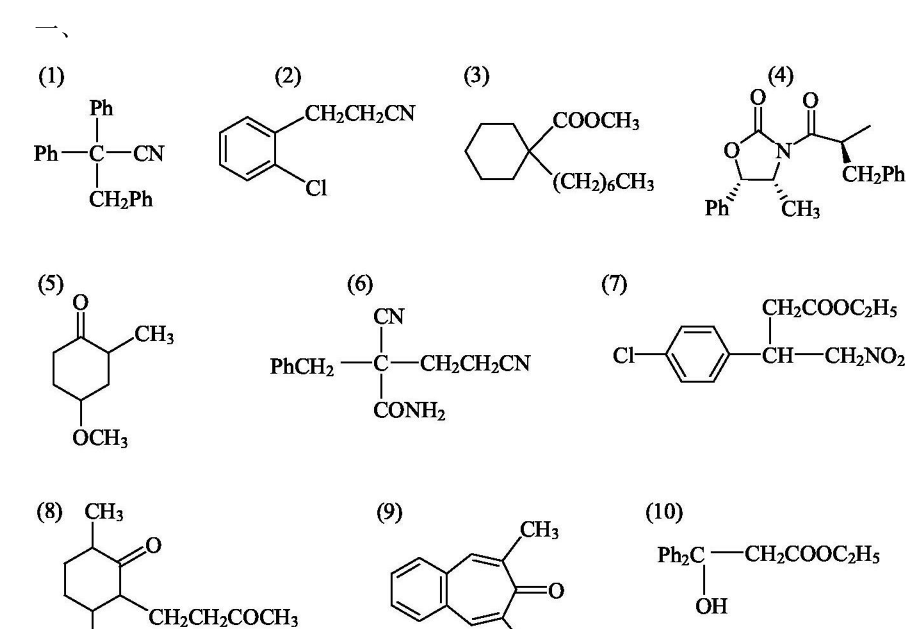
OCH_3 OCH_3

CHO CHO
OCH_3 OCH_3

NC CN NC CN
C C
CH CH
OCH_3 OCH_3

第 4 章　习题

一、



(11) OH　$CH_2CON(CH_3)_2$

(12) CH_3　O

(13) $Ph—CH=C(COOH)—CH_2CH_3$

(14) $COOC_2H_5$　CH_3　C_2H_5OOC　O

(15) $CH_3O—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—CH_2—\overset{O}{\overset{\|}{C}}—(CH_2)_{12}CH_3$

(16) O　$COOC_2H_5$

(17) Cl　N

(18) S

(19) Boc—N　N　$COOCH_3$　$COOCH_3$　Cl　NO_2

(20) F　O　O　CONHPh

二、

(1) $CH_3NO_2 \xrightarrow{(Et)_2NH} \xrightarrow{(CH_3)_2C=CHCOCH_3}$ TM

(2) $PhCOCH_2COOC_2H_5 \xrightarrow{Na} \xrightarrow{\text{2-vinylpyridine } (CH=CH_2)}$ TM

(3) cyclohexanone $\xrightarrow{\text{pyrrolidine (NH)}} \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},H_2O]{(1)\ PhCH=CH—NO_2}$

(4) 2-($COOC_2H_5$)cyclohexanone $\xrightarrow[CH_3I]{EtOH} \xrightarrow[HCl]{HOCH_2CH_2OH} \xrightarrow{LiAlH_4} \xrightarrow{TsCl} \xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}} \xrightarrow{NaH}$ TM

(5) $CH_3CH=CH—COOCH_3+CH_2(COOC_2H_5)_2 \xrightarrow{NaOC_2H_5} \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},H_2O]{(1)\ 5\%NaOH}$ (3) △ $\xrightarrow{(CH_3CO)_2O}$ TM

(6) $C_6H_5COCH_2COCH_3 \xrightarrow{NaH} \xrightarrow{H_3CO-C_6H_4-COOC_2H_5}$ TM

(7) $(CH_3)_2CHCHO + CH_2{=}CHCOCH_3 \xrightarrow{\text{吡咯烷 (NH)}} \xrightarrow[\triangle]{HCl}$ TM

(8) 邻羟基苯乙酮（OH, $COCH_3$）$\xrightarrow[(CH_3)_2CHCOOC_2H_5]{EtONa} \xrightarrow{EtONa} \xrightarrow[\triangle, -H_2O]{H^{\oplus}}$ TM

三、

(a) $H^{\oplus}$　(b) LAH　(c) MnO_2　(d) $K_2Cr_2O_7$　H_2SO_4　(e) (1) H_2/Pd;
(2) CH_3OH, $H^{\oplus}$　(f) (1) $HOCH_2CH_2OH$, TsOH; (2) NaOH, H_2O
(g) (1) $SOCl_2$; (2) $(CH_3CH_2)_2CuLi$; (3) $H^{\oplus}$, H_2O; (h) $OH^{\ominus}$, H_2O

四、

(1) $C_6H_5SCH_3 \xrightarrow[AlCl_3]{CH_3COCl} \xrightarrow{H_2O_2} \xrightarrow{Br_2} \xrightarrow{PhCH_2COOH} \xrightarrow{NEt_3}$

(2) 提示：先合成如下中间体：

OAc　Cl　O　Cl　Ph　HN　Ph　OH

(3) 提示：用Stobbe反应后分子内芳环酰化成环。

第5章　问题

问题5.1

(1) 16　(2) 18　(3) 16　(4) 18

问题5.2 略

问题5.3

(1)　Cl　Cl　S　S　S

(2)　n

(3)

H_3COOC　OCH_3

(4)

O　O

问题 5.4

(1)

CH_3

CH—C—$CH_2CH_2COOCH_3$

$COCH_3$OH

(2)

O　OTMS

(3)

OH O

O

(4)

CH_3

$COCH_2$—C—CH_3

OH

(5)

CH_2CH_3

O

问题 5.5

A.

OTMS

B.

O

O

问题 5.6

(1)

$COCH_3$

CH_3

(2)

$COCH_3$

(3) **B.**

OH

TMS

C.

O

TMS

问题 5.7

(1)

O

(2)

O

CH_2Ph

(3)

PhC≡C—CH—$CH(CH_3)_2$

OH

(4)

OCH_2CH_3

Cl　Cl

(5)

O

O

O



问题 5.8

(1)

$BrCH_2—C≡C—CH_2Br$

(2)

(3)

(4)

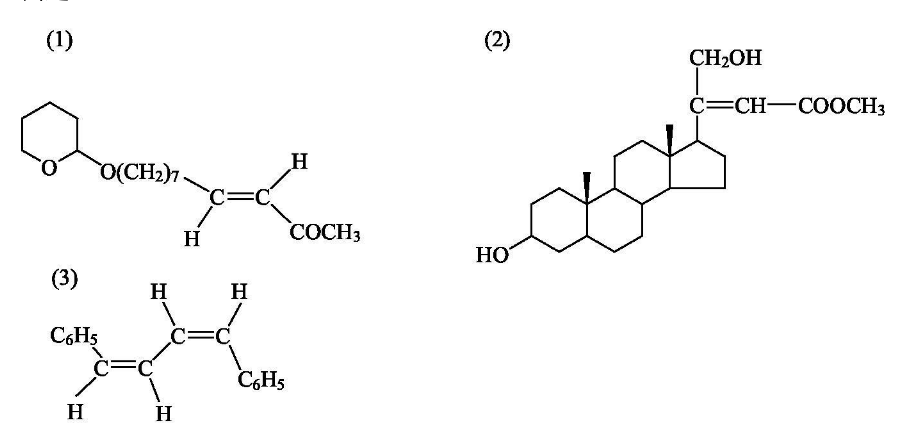
问题 5.9

B.

C.

F.

G.



问题 5.10

(1)

(2)

(3)

问题 5.11

(1)

(2)

(3)

(4)

$CH_3CO(CH_2)_4COCH_3$

问题 5.12

(1)

$(CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{CH})_3CHO$

(2)

$(CH_3CH_2\underset{\displaystyle CH_3}{CH})_2CHOH$

(3)

$(CH_3)_2CHCH_2CO(CH_2)_3COOEt$

(4)

O

问题 5.13

(1)

$\underset{\displaystyle Cl}{CH}—COOC_2H_5$

(2)

$PhCO(CH_2)_4CH_3$

(3)

$CH_2COOC_2H_5$

(4)

$CH_3CH_2CH_2CH_2CN$

第 5 章　习题

一、

(1) CH_3 Ph CH_3 OH O

(2) O CH_3 C CH_3 OH

(3) OH O Ph

(4) $COOC_2H_5$ O OH

(5) OCH_3 $(CH_2)_4CH_3$ O

(6) $C_6H_5CH=CH—CH=CH—CN$

(7) CH_3 O

(8) O

(9) [structure: $COOC_2H_5$, H]

(10) [structure: O, $CHCH_3$]

(11) [structure: $NHCOOCH_2Ph$, $O-CCH_3$, O]

(12) [structure: O, N, CH_3]

(13) [structure: O, $OCH(CH_3)_2$, O, OCH_3]

(14) F_3C–[C6H4]–[C6H4]–OCH_3

(15) $H_3C(H_2C)_7$ [structure: O, O]

(16) [structure: CH_3, O, H, H_3CO]

(17) [structure] $CHCH_2CH_2CH_3$, OH

(18) [structure: CH_2, $COCH_3$]

(19) [structure: $COCH_3$, $CH_2CH=CH_2$]

(20) [structure: O, O, S, N, N, Me, $COCH_3$]

二、

(1) C_6H_5–CHO+CH_3CHO $\xrightarrow{OH^{\ominus}}$ $\xrightarrow[PPh_3,\ n\text{-}C_4H_9Li]{BrH_2C-C_6H_4-CH_2Br}$ TM

(2) [structure] OH $\xrightarrow{Ph_3P,\ HBr}$ $\xrightarrow{\text{HO [structure] O, O}}$ TM

(3) 　$\xrightarrow{(CH_3)_2\overset{\oplus}{S}(=O)=CH_2}$ $\xrightarrow{TsNHNH_2}$ $\xrightarrow{CH_3Li}$ TM

CH_3, O

(4) 　O, O, S $\xrightarrow[POCl_3]{DMF}$ $\xrightarrow{\text{Wittig反应}}$

三、

（1）McMurry 反应　（2）Ullmann 反应，Suzuki 反应　（3）Knoevenagel 缩合反应

（4）Still 反应　（5）Heck 反应　（6）Knoevenagel 缩合反应，Heck 反应。

第 6 章　问题

问题 6.1 略

问题 6.2

(1) CH_3, Ph

(2) O, H_3CO

(3) O

(4) O, O

(5) COOH, Ph, NO_2　　COOH, Ph, NH_2　　COOH

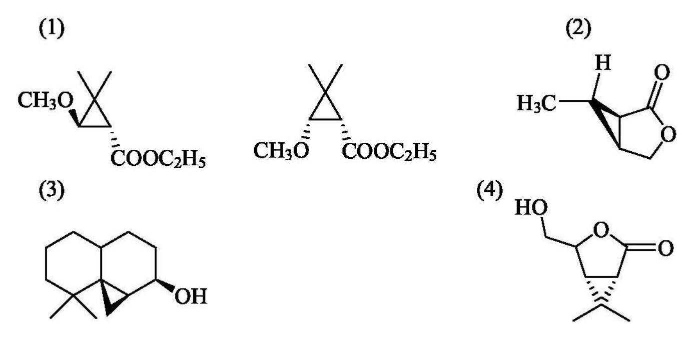
(6) PhH_2COH_2C, O, O, CH_2, $CH_2CH_2COCH_3$

(7) OCH_3, O, O, O

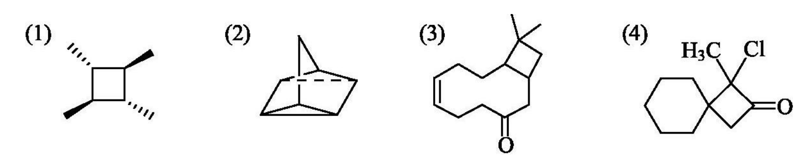
问题 6.3

$$\text{(OCH}_3\text{, CH}_3\text{-benzene)} \xrightarrow[t\text{-BuOH}]{Li/NH_3} \xrightarrow{\triangle} \xrightarrow{\text{NC(Cl)C=CH}_2} \xrightarrow[t\text{-BuOH}]{KOH} \text{TM}$$

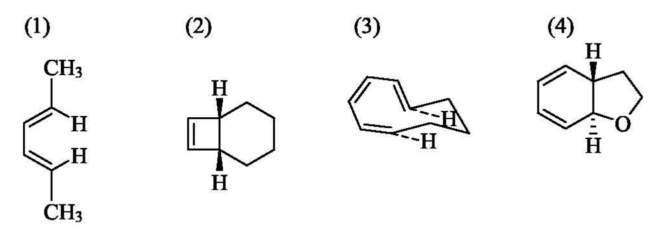
问题 6.4



问题 6.5

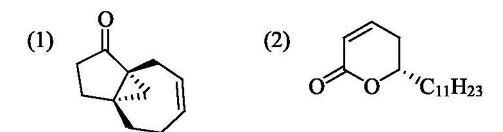


问题 6.6



（5）**A** 到 **B** 光照，顺旋；**A** 到 **C** 加热，对旋。

问题 6.7



问题 6.8

(1)　(2)

(3)　(4)　(5)

问题 6.9

(1)　(2)　(3)

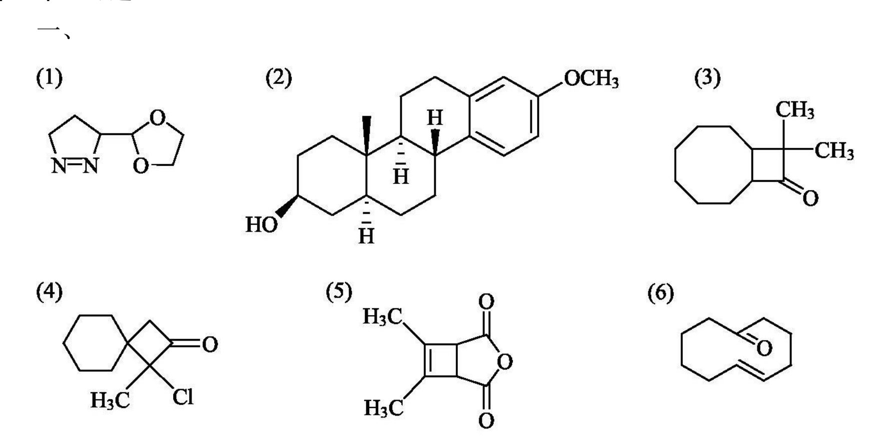
(4)　(5)　(6)

问题 6.10

(1)　(2)　(3)

第 6 章　习题

一、



(7) (8) (9)

(10) (11) (12)

(13) (14)

(15)

(16) (17)

(18) (19) (20)

二、

(1) $\xrightarrow{NaH}$ $\xrightarrow{-OTs}$ TM

(2) $Ph_2C{=}O$ $\xrightarrow[\text{piperidine}]{NCCH_2COOC_2H_5}$ $\xrightarrow{(CH_3)_2\overset{O}{\overset{\|}{S}}{}^{\oplus}{=}CH_2}$ $\xrightarrow[(2)\ H^{\oplus},H_2O]{(1)\ 5\%\ NaOH}$ TM

(3) △

(3) $\begin{array}{l}CH_2—COOC_2H_5\\ |\\ CH_2—COOC_2H_5\end{array} \xrightarrow{NaOEt} \xrightarrow[\Delta]{H^{\oplus},H_2O}$ TM

(4) 环己酮 $\xrightarrow[(CH_3O)_2C=O]{NaH} \xrightarrow[t\text{-}BuOK]{CH_2=C(CH_3)—COCH_3} \xrightarrow[\Delta]{TsOH}$ TM

(5) $CH_2=CH—Br \xrightarrow{Li} \xrightarrow{CuI} \xrightarrow{\text{环己烯酮}} \xrightarrow[HCl]{HOCH_2CH_2OH} \xrightarrow[THF]{B_2H_6} \xrightarrow[OH^{\ominus}]{H_2O_2} \xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}} \xrightarrow[Py]{CrO_3}$

$\xrightarrow[(CH_3)_2SiCl_2]{Mg/Hg} \xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus}}$ TM

(6) 四苯基呋喃(Ph, Ph, Ph, Ph) $\xrightarrow{CH_2=CH—CH=CH_2} \xrightarrow{\text{四苯基呋喃}} \xrightarrow{-2CO}$ TM

(7) 苯 + $Ph—\underset{\underset{N_2}{\|}}{C}—COOCH_3 \xrightarrow{h\nu} \xrightarrow{150℃}$

(8) $NC—CH_2—COOCH_3$ + $CH_3CH_2CHO \xrightarrow[(2)\ S]{(1)\ Et_3N,\ DMF} \xrightarrow[NaH,\ THF]{F—C_6H_4—NO_2}$

三、(1)

H_3C—(环丁烯)—COOH $\xrightarrow[(2)\ H_2,\ Pd]{(1)\ O_3}$ H—CO—CH(CH_3)—CH_2—CO—COOH $\xrightarrow{NH_3}$ 4-甲基吡咯-2-羧酸（H_3C, N—H, COOH）

(2)

$H_3C—C_6H_4—COCH_3$ + $F_3CCOOEt \xrightarrow{NaOCH_3}$ A

$H_2N—SO_2—C_6H_4—Cl \xrightarrow{NH_2NH_2} \xrightarrow{A}$

(3) 略　(4) 略

第 7 章　问题

问题 7.1

H^+　OH　OH　O

问题 7.2

(1)　OCH_3　H_3CO　H_3CO　CHO　OTBDMS　OTBDMS　OTBDMS

(2)　O　+　O

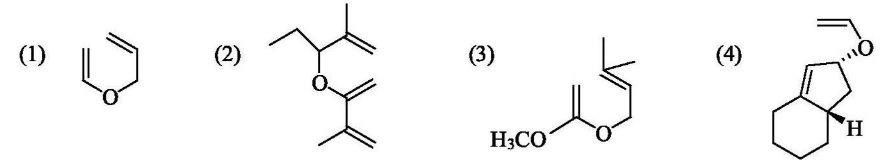
问题 7.3

(1)　O　Ph　$N(CH_3)_2$　Ph　　(2)　N

问题 7.4

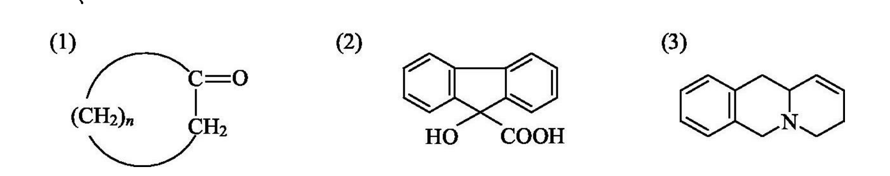
(1)　Ph　O　O　　(2)　OH　KH　O

问题 7.5



第 7 章　习题

一、



(4)

(5)

(6)

(7)

(8)

(9)

(10) $(C_6H_5)_2$—C═CH—CHO

(11)

(12)

(13)

(14)

(15)

二、

(1) CrO_3; $H^{\oplus}$; △; H_2, Ni　　(2) $PhN(CH_3)_2$; △; $H^{\oplus}$

(3) Ph_3P═CH_2; TsOH　　(4) CH_3CO_3H; $H^{\oplus}$, H_2O, △

(5) Br_2; NaOH/EtOH, △　　(6) LDA, Me_3SiCl; △

(7) Mg, $C_6H_5CH_3$; $H^{\oplus}$, H_2O

三、

(1)

(2)

(3)

(4)

(5)

第 8 章　问题

问题 8.1 略

问题 8.2

(1) CH_2OH–$CHOH$–CH_2OH $\xrightarrow[TsOH]{CH_3COCH_3}$ $\xrightarrow[Py]{CH_3(CH_2)_{14}COCl}$ $\xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}}$

(2) CH_2OH–$CHOH$–CH_2OH $\xrightarrow[TsOH]{C_6H_5CHO}$ $\xrightarrow[Py]{CH_3(CH_2)_{14}COCl}$ $\xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}}$

问题 8.3

(1) HO, COOCH$_3$, NHBoc

(2) Ph, NHTf, Ph, NHTf

(3) S, S, Cl

(4) O, O, OTBDMS

(5) HO, CO$_2$Et, EtO$_2$C, NHBoc

(6) O, C, N, NHTs

问题 8.4

(1) A. THFO, C≡C

B. HO

C. AcO, O, CHO

(2) A. B. C. D.

O

O, O

O, O, O

O, O, OH

(3) A. OH, H$_3$CO

B. OH, O

问题 8.5

(1) O, O, O, O

(2) BzO, OBz, O, COOCH$_3$, OBz, OCH$_3$, OBz

(3) HO

第 8 章　习题

一、

A.　　B.

C.　　D.

二、

A.　　B.　　C.

三、

Li/NH$_3$ (l)；H$^{\oplus}$，H$_2$O；NaBH$_4$；ROCH＝CH$_2$，H$^{\oplus}$，Claisen 重排；Ag（NH$_3$)$_2$NO$_3$；KMnO$_4$；△，－H$_2$O；OH$^{\ominus}$，△，－CO$_2$。

四、

（1）Corey E J，Gras J L，Ulrich P. Tetrahedron Lett，1976，809.

（2）Nicolaou K C，Seiyz S，Pavia M R. J Am Chem Soc，1981，103：1222.

（3）Corey E J，Venkateswarlu A. J Am Chem Soc，1972，94：6190.

（4）～（6）Meyer H H. Justus Liebigs Ann Chem，1977，732.

五、略

第 9 章　问题

问题 9.1

（1）对映面选择性；（2）非对映选择性；（3）非对映面选择性

问题 9.2

(1)　(2)

(3)　(4)

问题 9.3

(1)　(2)　(3)　(4)　(5) 略

问题 9.4

(1)　(2)

(3)　(4)

问题 9.5

A.　B.　C.　D.

问题 9.6

(1)　(2)　(3)

问题 9.7

提示：反复运用不对称 Simmons-Smith 反应，Wittig 反应。

问题 9.8

(1) CH_3 $COOCH_3$ $COOCH_3$ CH_3 (2) H H CHO $OSiR_3$

(3) O O O O N (4) O O O H O O O

问题 9.9

(1) $H_2C{=}C(CH_3){-}CH_2CH{=}CHCOOCH_3$ (2) CH_3 (3) C_2H_5 OH H_3C $COOC(CH_3)_3$

问题 9.10

Me O H $H^{\ominus}$ Me C_6H_{11}

Cram

Me O $H^{\ominus}$ C_6H_{11} H Me

Felkin

问题 9.11

Mg O O RMgCl Me H **1** → O OMgCl Me H $\xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$ **3**

Mg O O MeMgCl H **2** → O OMgCl Me H $\xrightarrow{H_3O^{\oplus}}$ **4**

问题 9.12

问题 9.13

提示：用反应的过渡状态解释。

问题 9.14

问题 9.15

第 9 章　习题

一、(1) Choudhury A, Thomton E R. Tetrahedron Lett, 1993, 34: 2221.

(2) Enders D, Prokopenko F, Raabe G et al. Synthesis, 1996, 1095.

(3) Martin S F, Guinn D E. J org Chem, 1987, 52: 5588.

二、Langlois N, Wang H S, Synth Commun, 1997, 27: 3133.

三、(1) Roush W R, Straub J A, Van Nieuwenhze M S. J Org Chem, 1991, 56: 1636.

(2) Mohan R, Katzenellenbogen J A. J Org Chem, 1984, 49: 1234.

(3) Brown H C, Wang K K. J Org Chem, 1986, 51: 4514.

四、

五、

(5) Oppolzer B M, Seletsky G. Tetrahedron Lett, 1994, 35: 3509.

(6)

六、

七、A. $(EtO)_2POCH_2CO_2Et$, NaH; B. BIBAL; C. L-(+)-DIPT, Bu^tOOH, Ti $(OPr^i)_4$; D. $H^{\oplus}$, H_2O; E. TBSCl, Et_3N; F. $CH_3C(OEt)_3$, $H^{\oplus}$; G. TBAF; H. D-(−)-DIPT, Bu^tOOH, Ti $(OPr^i)_4$。

八、

(1)　　(2)　　(3) 略

九、提示：用 AE、AD、AA 反应或不对称醇醛缩合反应。

十、提示：第 1 步为 Sharpless 环氧化反应，有不对称诱导作用的动力学拆分。第 4 步用 Cram 规则说明。

(1) (-)-DIPT，Bu^tOOH，$Ti(OPr^i)_4$；(2)NaH，$PhCH_2Br$；(3)O_3；(4) (a)CH_2═CHMgBr，(b)EtCOCl

外消旋体

Bu^tOOH, $Ti(OPr^i)_4$, (−)–DIPT

立体位阻小，反应速度快

立体位阻大，反应速度慢

EtCOCl

十一、前者是 exo-加成产物，后者是 endo-加成产物。

exo-　　endo-

第 10 章　问题

问题 10.1

(1)

(2) $\Longrightarrow$ $\Longrightarrow$ +

(3) $\Longrightarrow$ $\Longrightarrow$ + HC—OC$_2$H$_5$

问题 10.2

(1) $\Longrightarrow$ $\Longrightarrow$ +

$\Longrightarrow$ + HCHO $\Longrightarrow$ $\Longrightarrow$ +

(2) $\Longrightarrow$ + Ph—NH$_2$

PhCHO+CH$_2$(COOC$_2$H$_5$)$_2$ $\Longleftarrow$ + CH$_2$(COOC$_2$H$_5$)$_2$

(3) $\Longrightarrow$ $\Longrightarrow$ + CH$_3$CCH$_2$COOC$_2$H$_5$

NH$_3$/Ni,H$_2$

CH$_3$COCH$_3$ +

问题 10.3

(1) Ph, Ph, OH, OH, OH ⟹ C_2H_5O, O, OH, OH ⟹ OHC, OH + CN^- ⟹ CHO + HCHO

(2) O, O ⟹ O, OH, OH ⟹ C≡C, HO, OH ⟹ =O + HC≡CH + O=

(3) OH, OH, Ph ⟹ Ph ⟹ O + Ph, PPh_3

问题 10.4

(1) O, O, O ⟹ O, O, OH, OH ⟹ O, O, OEt, OH ⟹ O, O, OEt + O

(2) COOEt, OH ⟹ O + COOEt, COOEt

(3) O, O ⟹ (FGI; Nef反应 ($TiCl_4/H_2O$)) NO_2, O ⟹ O + NO_2

问题 10.5

(1) O ⟹ (dis) O, CHO ⟹ (con) ⟹ O ⟹ OH

合成 OH $\xrightarrow{H^{\oplus}}$ $\xrightarrow[(2)CrO_3]{(1)H_2/Ni}$ O $\xrightarrow[(2)\ H^{\oplus}]{(1)CH_3Li}$ $\xrightarrow[(2)\ Zn/H_2O]{(1)\ O_3}$

O CHO $\xrightarrow[\Delta]{OH^{\ominus}}$ O

(2) HO—COOC₂H₅ ⟹ OHC—COOC₂H₅

⟹ OHC—COOC₂H₅ ⟹ CH_3 OCH_3 ⟹ CH_3 OCH_3

(3) $CO_2C_2H_5$ O $\xRightarrow{aldol}$ $CO_2C_2H_5$ O CHO ⟹ $CO_2C_2H_5$ O + CHO ⟹ O CHO

问题 10.6

(1) O ⟹ $COOC_2H_5$ ⟹ + $N_2CHCOOEt$

合成

+ $N_2CHCOOEt$ ⟶ COOEt $\xrightarrow[OH^{\ominus}]{SOCl_2}$ COCl $\xrightarrow{AlCl_3}$ O

(2) —COOH ⟹ COOEt COOEt ⟹ Br Br ⟹ COOEt COOEt ⟹

Br Br + $CH_2(COOEt)_2$

(3) $\Rightarrow$ $Ph_3P{=}CH_2$ + $\Rightarrow$ +

合成

+ $\xrightarrow{SnCl_4}$ $\xrightarrow{Ph_3P{=}CH_2}$

问题 10.7

(1) H_3C OEt $\xrightarrow[HCl]{NaNO_2}$ $\xrightarrow[AcOH]{Zn}$ $\xrightarrow{CH_3COCH_2COOEt}$

(2) NH_2 $\xrightarrow{(CH_3CO)_2O}$ $\xrightarrow{ClSO_3H}$ $\xrightarrow{H_2N-C(=NH)-NH_2}$ $\xrightarrow{CH_3COCH_2COCH_3}$

问题 10.8

(1) CH_3 $\xrightarrow{H_2SO_4}$ CH_3, SO_3H $\xrightarrow[Fe]{Cl_2}$ CH_3, Cl, SO_3H $\xrightarrow[\triangle]{H_2O}$ CH_3, Cl

(2) O $\xrightarrow[MeONa]{HCO_2Et}$ H, O, O $\xrightarrow[KOH]{H_2C{=}CHCCH_3 (C{=}O)}$ OHC, O $\xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}}$ O

(3) CHO $\xrightarrow[OH^{\ominus}]{CH_3CHO}$ $\underset{H}{C}{=}CHCHO$ $\xrightarrow[\text{piperidine (N-H)}]{CH_2(COOH)_2}$ COOH

$\xrightarrow{H_2/Ni}$ COOH $\xrightarrow{AlCl_3}$ O

第 10 章　习题

一、

(1) CH_3（甲苯） $\xrightarrow{KMnO_4} \xrightarrow{SOCl_2} \xrightarrow[AlCl_3]{C_6H_6} \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} \xrightarrow[Pd/C]{H_2} \xrightarrow[HCl]{Zn(Hg)}$ TM

(2) O（环己酮） $\xrightarrow[NaOEt]{HCOOC_2H_5} \xrightarrow[BrCH_2CH=CH_2]{NaOEt} \xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}} \xrightarrow{CH_3CO_3H}$ TM

(3) （间二甲苯） $\xrightarrow[AlCl_3]{CH_3COCl} \xrightarrow[Et_2O]{(CH_3)_2CHMgCl} \xrightarrow{H^{\oplus}} \xrightarrow[Pd/C]{H_2}$ TM

(4) （甲基乙烯基酮，O） + （乙酰乙酸乙酯，O，OC_2H_5，O） $\xrightarrow{OH^{\ominus}} \xrightarrow[H_2O,\Delta]{H^{\oplus}} \xrightarrow[\Delta]{OH^{\ominus}}$ （3-甲基环己-2-烯酮，O） $\xrightarrow[OH^{\ominus}]{HCHO} \xrightarrow[OH^{\ominus}]{CH_3COCH_2COOC_2H_5}$

$\xrightarrow[H_2O,\Delta]{H^{\oplus}} \xrightarrow{OH^{\ominus}}$ TM

(5) （异丁醛）CHO $\xrightarrow[K_2CO_3]{HCHO} \xrightarrow{KCN} \xrightarrow{HCl}$ TM

(6) $CH_3CH_2CHO \xrightarrow[(CH_3)_2NH]{HCHO} \xrightarrow{CH_2=CHCO_2Et} \xrightarrow[OH^{\ominus}]{CH_3COCH=CH_2} \xrightarrow[\Delta]{OH^{\ominus}}$ TM

(7) $CH_2CH_2COOCH_2CH_3$ | $CH_2CH_2COOCH_2CH_3$ $\xrightarrow{NaOEt} \xrightarrow{CH_2=CH-CN} \xrightarrow[Pd/C]{H_2} \xrightarrow{\Delta} \xrightarrow{[H]}$ TM

(8) NH_2（苯胺） $\xrightarrow{(CH_3CO)_2O} \xrightarrow[H_2SO_4]{HNO_3} \xrightarrow[H_2O]{OH^{\ominus}} \xrightarrow{Br_2} \xrightarrow[HCl]{NaNO_2} \xrightarrow{NaBH_4}$ TM

(9) （环戊二烯） + $Cl_2C=C=O \longrightarrow \xrightarrow{-2Cl} \xrightarrow{MCPBA} \xrightarrow[(2)\ H^{\oplus}]{(1)\ OH^{\ominus}} \xrightarrow{CH_2N_2} \xrightarrow{NaBH_4} \xrightarrow[-H_2O]{TsOH}$ TM

(10) [benzene] $\xrightarrow[NH_3\,(l)]{Na}$ $\xrightarrow[Zn(Cu)]{CH_2I_2}$ $\xrightarrow[(2)\,Zn,\,H_2O]{(1)\,O_3}$ $\xrightarrow{OH^{\ominus}}$ TM

(11) [structure: COOH, OH] $\xrightarrow{(CH_3)_2SO_4}$ $\xrightarrow{SOCl_2}$ $\xrightarrow{ClSO_3H}$ A

[structure: H, N-H, COOH] $\xrightarrow[THF]{LAH}$ $\xrightarrow[K_2CO_3]{CH_3COCl}$ $\xrightarrow[EtOH]{KOH}$ $\xrightarrow[Py]{SOCl_2}$ $\xrightarrow[KI]{NaN_3}$ $\xrightarrow{LAH}$ B

A + B $\xrightarrow{Py}$ TM

(12) [structure: O] $\xrightarrow{CH_3MgI}$ $\xrightarrow[-H_2O]{H^{\oplus}}$ $\xrightarrow[(2)\,Zn,\,H_2O]{(1)\,O_3}$ $\xrightarrow{OH^{\ominus}}$ [structure: O] $\longrightarrow$ TM

(13) [structure] $\xrightarrow[Fe]{Br_2}$ $\xrightarrow[(2)\,CO_2]{(1)\,Mg}$ $\xrightarrow[H^{\oplus}]{CH_3OH}$ $\xrightarrow[NH_3(l)]{Na}$ $\xrightarrow[Zn(Cu)]{CH_2I_2}$ $\xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}}$ TM

(14) [structure: H_3C, CH_3] $\xrightarrow{NBS}$ $\xrightarrow{NaCN}$ A

$\downarrow$ $KMnO_4$

$\xrightarrow{SOCl_2}$ B

A + B $\xrightarrow{OH^{\ominus}}$ $\xrightarrow[H_2O]{H^{\oplus}}$ $\xrightarrow{\Delta}$ TM

(15) [structure: H, COOH, C=C, H_3C, H] $\xrightarrow{MCPBA}$ $\xrightarrow{LiC\equiv CH}$ TM

(16) [structure: Ph, COOEt, C=C, H, H] $\xrightarrow[NaOCl]{Mn\text{-}Salen}$ $\xrightarrow[EtOH]{NH_3}$ TM

二、

（1）Fleming I. Selected Organic Syntheses, London: John Wiley & Sons, 1973. 3～6; McMurry J E, Melton J. J Am Chem Soc, 1971, 93: 5309.

（2）Coates R M, Shaw J E. J Am Chem Soc, 1970, 92: 5657.

（3）Buckley T F, Rappoport I H. J Am Chem Soc, 1980, 102: 3056

（4）Evans DA, Golob A M, Mandel N S et al. J Am Chem Soc, 1978, 100: 8170.

（5）Corey E J，Balanson R D，J Am Chem Soc，1974，96：6516.

（6）Hermann J L，Berger M H，Schlessinger R H. J Am Chem Soc，1973，95：7923.

（7）Greene A E，LeDrian C，Crabbe P，J Am Chem Soc，1980，102：7583；Bartlett P A，Green F R. J Am Chem Soc，1978，100：4858；Köksal Y，Raddatz P，Winterfeldt E. Angew Chem Int Ed Engl，1980，19：472；Ledrain C，Green A E. J Am Chem Soc，1982，104：5473；Kitahara T，Mori K. Tetrahedron，1984，40：2935；Trost B M，Lunch J，Renault P et al. J Am Chem Soc，1986，108：284.

(8)

三、（1）Cooper R D，Jigajimmi V B，Wightman R H. Tertahedron Lett，1984，25：5215.

（2）Adams C E，Walker F J，Sharpless K B. J Org Chem，1985，50：420.

（3）Grethe G，Sereno J，Williams T H et al. J Org Chem，1983，48：5315.

第 11 章　习题

一、（1）Miller R B，Behare E S. J Am Chem Soc，1974，96：8102.

（2）Büchi G，Hofheinz W，Paukstelis J V. J Am Chem Soc，1969，91：6473.

（3）Corey E J，Mitra R B，Uda H. J Am Chem Soc，1964，86：485.

（4）Yasuo O，Setsuko N，Hajime T，Toshio H，Takesh O. J Org Chem. 1984，49：2326～2332.；Collado I G，Hanson J R，Macias-Sanchez A J. Natural Product Reports，1998，15：187～204.

二、（1）Arti M，Morita N，Aoyagi S et al. Tetrahedron Lett，2000，41：1199.

（2）提示：用 Heck、Suzuki、Witting 等反应。

三、略

四、略